FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 124

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André DECHOUX

né le 30 Août 1939 à SAINT-MIHIEL (Meuse)

Interne au Centre Hospitalier L. Pasteur de Colmar

LA CONTRACEPTION ORALE PAR LES GESTAGÈNES EN PRATIQUE MÉDICALE.

Président : Mr Marc KLEIN, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 124

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

André DECHOUX

né le 30 Août 1939 à SAINT - MIHIEL (Meuse)

Interne au Centre Hospitalier L. Pasteur de Colmar

LA CONTRACEPTION ORALE PAR LES GESTAGÈNES EN PRATIQUE MÉDICALE.

Président : Mr Marc KLEIN, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552704_0018

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et de Médecine tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Séméiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale
MULLER Pierre	Clinique de Maternité
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHNEEGANZ Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
LAVILLAUREIX Jean	Hygiène
N...	Hydrologie

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BLOCH Pierre	Electro-Radiologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Yvan	Orthopédie et Traumatologie (Centre de Traumatologie)

KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
MEHL Jacques	Médecine Légale
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Phtisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre Clinique Neurologique

AGREGES

MM.	CHAMPY Maxime	Stomatologie
	FRANCK Robert	Stomatologie
	KLOTZ Gilbert	O.R.L.

AGREGES LIBRES

MM.	BEYER Paul	MM.	KUHLMANN Daniel
	FORSTER Emile		KUNTZMANN Jean
	HOLLENDER Louis		MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER.

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean
ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

-====-

à mon défunt père

à ma mère

en faible témoignage de mon profond amour filial

à ma femme

Avec toute ma tendresse

à ma fille Florence

à tous ceux qui me sont chers

A notre Président de Thèse
Monsieur le Professeur Marc KLEIN

Nous lui serons toujours reconnaissant de l'extrême bienveillance qu'il nous a accordée.

Les nombreuses heures passées auprès de lui nous sont un grand enrichissement et étaient marquées du relief qui nous a rappelé la passion avec laquelle nous avons suivi ses cours magistraux.

À nos juges

Monsieur le Professeur Pierre MULLER

Monsieur le Professeur Jean SCHWARTZ

Monsieur le Professeur François MARCOUX

Nous les remercions de l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'être nos juges.

Au Docteur Pierre BARTHELMÉ
Médecin-Chef du Service de Médecine
qui nous a si aimablement accueilli dans son service.

A mes Chefs de Service
qui m'ont formé avec générosité dans la profession
que j'ai choisie :

Le Docteur Jean BARTHELMÉ
Son enseignement nous fut précieux.
Que ce travail soit un témoignage de notre reconnaissance pour l'amabilité qu'il nous a toujours témoignée.

Le Docteur Jean SCHNEIDER
dont la compétence nous fut un exemple précieux.

Le Docteur Charles LAUSECKER
pour l'accueil cordial qu'il nous a réservé dans son service.

Le Docteur Michel RIBSTEIN
dont la valeur humaine nous a marqué.

TABLE DES MATIERES

I. - INTRODUCTION

II. - HISTORIQUE

III. - ASPECT DEMOGRAPHIQUE

- 1°) dans le monde
- 2°) en France

IV. - ASPECTS PSYCHOLOGIQUES ET MOTIVATIONS

V. - POSITION DE L'ORDRE DES MEDECINS

VI. - DEFINITION ET CLASSIFICATION

- 1°) Des différents procédés de contraception orale
- 2°) Des stéroïdes anovulatoires

VII. - MODE D'ADMINISTRATION

VIII.- MODE D'ACTION

- 1°) sur l'hypophyse
- 2°) sur l'ovaire
- 3°) sur l'utérus
- 4°) sur la glaire cervicale

IX. - ACTIVITE PHYSIO-PATHOGENIQUE SUR LES ORGANES DE REPRODUCTION

- 1°) Axe hypophyse - ovaires
  - . action sur la fécondité
  - . action sur la ménopause
- 2°) Action sur l'utérus
  - . hémorragies utérines
  - . cancers et myomes
- 3°) Action sur le vagin
- 4°) Action sur la glande mammaire et la lactation
- 5°) Action sur le foetus
  - . malformations
  - . risque génétique

X. - ACTIVITE PHYSIO-PATHOGENIQUE SUR LES AUTRES GLANDES ENDOCRINES

- 1°) Action sur la fonction surrénalienne
- 2°) Action sur la fonction thyroïdienne
- 3°) Action sur le métabolisme hydro-carboné
- 4°) Action sur le métabolisme lipidique
- 4°) Action sur la tension artérielle

XI. - ACTIVITE PHYSIO-PATHOGENIQUE SUR LE RESTE DE L'ORGANISME

- 1°) Action sur le système vasculaire et sanguin
  - . action sur le sang et la coagulation
  - . accidents thrombo-emboliques
  - . action sur les veines
- 2°) Action sur le foie
  - . action sur la fonction hépatique
  - . accidents hépatiques
- 3°) Action sur la peau et les phanères
- 4°) Action neuro-psychiatrique
- 5°) Incidents subjectifs
- 6°) Action sur l'appareil urinaire
- 7°) Action sur le squelette et la PCE

XII. - INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

XIII.- CONCLUSION

I. INTRODUCTION

La contraception est pratiquée depuis bien longtemps.

Mais l'avènement récent de procédés anticonceptionnels de grande efficacité (parmi lesquels les stéroïdes anti-ovulatoires tiennent actuellement une place importante) et de grande diffusion, a fortement intensifié et diversifié les problèmes liés à la contraception.

A la veille de pratiquer la Médecine générale, nous avons voulu approcher ce sujet pour en connaître les traits les plus apparents.

Nous pensons en effet que l'omnipraticien est le premier concerné par les risques et inconvénients d'une médication qu'il a la charge de prescrire, alors que des raisons de différentes natures peuvent le faire hésiter. C'est à notre chef de service, le docteur Jean BARTHELME clinicien et spécialiste des maladies endocrines, que nous devons la chance de traiter un sujet aussi enrichissant.

A l'ampleur et à la diversité des problèmes de la contraception orale se superpose une grande multiplicité des ouvrages et publications qui en traitent.

Ceux-ci sont d'une grande diversite et de valeur très inégale. D'importants travaux ont parfois été patronnés par de puissantes entreprises d'industrie pharmaceutique.

De ces ouvrages, qui devraient être connus de tous, nous avons retenu les données les plus saillantes, afin de résumer les divers aspects médicaux de la contraception sur leur fond psychologique, démographique et religieux.

Nous avons donc été contraint de limiter nos recherches bibliographiques, mais en conservant l'espoir de toucher de nombreux aspects du sujet.

Nous avons été frappé de constater qu'actuellement un grand nombre de problèmes posés par la contraception n'ont pas trouvé de solution définitive.

Depuis quelques années, ce sujet a largement débordé le cadre strictement médical.

II. HISTORIQUE

Des procédés contraceptifs et abortifs étaient connus depuis l'Antiquité, et s'étaient transmis de génération en génération. Non seulement l'efficacité de ces procédés était contestable, du moins pour les contraceptifs, mais leur usage était limité à des milieux très restreints, de sorte que l'effet démographique était négligeable. Le point important est qu'à un moment donné, vers le milieu du 18ème siècle, ces pratiques sont devenues suffisamment fréquentes en France et suffisamment matrimoniales pour attirer l'attention de nombreux écrivains, philosophes, moralistes, sociologues, médecins et pour réduire de façon appréciable le total des naissances et, par suite, des générations jeunes.

C'est cent ans avant les autres pays, avant l'Angleterre en particulier, que la France a connu la diminution du nombre d'enfants dans la famille (SAUVY (9) p. 13)

Selon BERGUES "Medical History of Contraception" de Norman E. HIMES est l'ouvrage qui rassemble la documentation la plus considérable sur ce sujet. Il s'agit d'un répertoire général des procédés qui embrasse tous les âges et tous les pays. Il montre aussi que ce qui s'est passé en Angleterre et aux Etats-Unis après 1800, c'est la démocratisation de la technique (en ignorant que la France l'avait connue un siècle plus tôt). Mais cet auteur ne semble pas avoir été attiré par cet épisode essentiel que fut le passage de pratiques, sans doute millénaires, du domaine extra-conjugal dans la famille (Berguès. . . p. 51). En effet, depuis le Moyen-Age, les

pratiques antinatales étaient, dans nos pays, limitées aux prostituées et aux relations extra-conjugales (leur rôle dans la prévention des maladies vénériennes leur a en même temps permis de se répandre). Ph. Ariès (cf 9 p. 311) attribue au relâchement de l'influence de l'Eglise au 18e siècle leur passage de la clandestinité dans le mariage légitime, la notion de restriction des naissances étant jusqu'alors liée à celle de perversité sexuelle (donc allant contre l'ordre divin).

La nouveauté qui intervient au 17ème siècle consiste dans le fait que les allusions à la limitation des naissances ne sont plus liées à des opérations quasi-criminelles. L'attention que l'on donne au problème moral perd le caractère conventionnel qu'il avait auparavant ; et surtout on voit apparaître le problème économique (193).

En même temps, une grande liberté de langage apparaît à l'égard des grossesses (comme en témoigne les lettres de Madame de Sévigné) se répand parmi la bourgeoisie, qui crée une accoutumance encore limitée aux femmes (l'absence de conséquences démographiques semble expliquer le désintéressement des hommes). Cet état d'esprit nouveau manifeste la naissance psychologique du malthusianisme moderne avec ses raisons de confort personnel et d'économie domestique.

Pour que le contrôle des naissances s'établisse dans une société et modifie sa structure démographique, comme cela est arrivé pour le monde occidental, il ne suffit pas que le fardeau des naissances soit mal supporté ; il est nécessaire que l'ancienne conception totale de l'amour ait disparu et qu'à la suite de cette surprenante révolution mentale, on en soit venu à séparer le plaisir de la génération.

Mais le malthusianisme n'est pas une recherche du plaisir au prix de la stérilité. Il pose le problème du surpeuplement en termes d'économie.

Sauvy (cf 161 p. 39) rappelle qu'avant Malthus, Townsend s'inquiétait du coût de plus en plus cher de la "loi des pauvres instituée en 1601 par Elisabeth d'Angleterre. C'est cette constatation qui avait fait dire à cette époque : dès lors que la domination n'était plus absolue, limiter le nombre des naissances devenait avantageux pour la classe dominante. Sauvy estime que c'est la première édition de l'Essai sur la loi de population" parue en 1798 qui nous met au coeur du sujet, avec la fameuse phrase du banquet : "Un homme qui est né dans un monde déjà possédé, s'il ne lui est pas possible d'obtenir de ses parents les subsistances qu'il peut justement leur demander, et si la société n'a nul besoin de son travail, n'a aucun droit de réclamer la moindre part de nourriture et, en réalité, il est de trop. Au grand banquet de la nature, il n'y a point de couvert pour lui ; elle lui ordonne de s'en aller et elle ne tardera pas elle-même à mettre son ordre à exécution, s'il ne peut recourir à la compassion de quelques convives du banquet.

Si ceux-ci se serrent pour lui faire place, d'autres intrus se présentent aussitôt, réclament les mêmes faveurs. La nouvelle qu'il y a des aliments pour tous ceux qui arrivent remplit la salle de nombreux postulants. L'ordre et l'harmonie du festin sont troublés, l'abondance qui règnait précédemment se change en disette, et la joie des convives est anéantie par le spectacle de la misère et de la pénurie qui sévissent dans toutes les parties de la salle, et par les clameurs importunes de ceux qui sont, à juste titre, furieux de ne pas trouver les aliments qu'on leur avait fait espérer".

Cette parole, où l'égoïsme de classe se manifeste de façon aussi brutale, a provoqué de si violentes réactions que Malthus fut amené à la supprimer dans l'édition suivante. Mais si peu connu qu'il soit aujourd'hui, l'apologue historique du banquet pèse encore lourdement sur le destin de l'humanité (Sauvy).

Une autre affirmation de Malthus est que croissance des richesses et subsistances suit une progression arithmétique alors que l'espèce de frénésie sexuelle naturelle à l'humanité provoque un accroissement géométrique.

Sauvy (72) décrit ainsi les formes sous lesquelles les idées malthusiennes ont évolué : aspect altruiste qui vise à sortir les pauvres de leur insouciance procréatrice en limitant leur fécondité, ce qui les aiderait à monter dans l'échelle économique ; aspect égoïste qui constate que l'évolution de la solidarité mondiale nous obligera à les prendre en charge. Mais, il est toujours difficile de savoir chez tel ou tel malthusien quel sentiment l'emporte sur l'autre. La plupart des débats qui se sont déroulés depuis sur cette question n'avaient guère de chances d'aboutir tant l'affectif l'emporte sur le rationnel. Bien que Malthus ait eu de nombreux prédécesseurs (Ortès, moine vénitien qui avait construit une théorie de l'excédent fatal ; Boiguillebert en France qui voit dans les réformes sociales le remède à la misère stérilisatrice ; B. Franklin aux USA qui évoque la saturation démographique du Vieux-Continent) il lui appartenait de préconiser de façon explicite et pour la première fois, la limitation des enfants dans le mariage par la continence totale.

Dans la première moitié du 19e siècle, les socialistes de toutes nuances (Owen, Proudhon, Fourier, Marx) ont tous été en violente réaction contre Malthus (9).

Au Congrès de Berlin en 1913 (Sauvy 161) les femmes communistes Rosa Luxembourg et Clara Zetkine en tête, se sont violemment opposées aux femmes socio-démocrates qui, soucieuses de ne pas donner aux capitalistes de la "chair à canon" ou de la "chair à travail", préconisaient la "grève des ventres". Il fallait, au contraire, objectaient les communistes se garder de diminuer la vitalité de la classe ouvrière (limiter les naissances, c'était renoncer à la lutte des classes).

Après la guerre de 1914 - 1918, les hommes ne donnent la vie qu'avec plus encore de parcimonie. Mais, à cette même époque, l'emploi et la diffusion du "taux de reproduction" de Kuczynski, modifient du tout au tout cette optique.
On s'aperçoit que plusieurs pays sont en état de dépopulation virtuelle et de sénescence.

Vers les années 30, la peur du chômage a fait comprendre que l'esprit malthusien inspire une crainte instinctive de l'excès et suggère des mesures restrictives, anti-économiques, anti-productivistes.

C'est dès 1938 - 1939 qu'est décidé le Code de la Famille qui est suivi, après la Deuxième Guerre, d'un rebond démographique. Mais Sauvy pense (161) que l'excédent actuel n'est obtenu que par l'imperfection des procédés contraceptifs et que la "pilule" posait à nouveau la question de la vitalité des populations occidentales.

A côté du cheminement idéologique qui s'est fait depuis Malthus concernant le problème du surpeuplement, on assiste à une conséquence pratique des idées malthusiennes, le développement des organismes de Birth Control.

En effet, en 1921, une croisade mondiale de restriction de la natalité est entreprise par la Planned Parenthood of America et en 1930 par la Family Planning Association de Grande-Bretagne.

Actuellement, les pays les plus évolués interviennent dans les régions où le surpeuplement et la faim menacent. C'est ainsi qu'en 1962, le président KENNEDY admet que les USA aident tout pays désireux de rechercher les informations permettant d'éclairer le grave problème de l'explosion démographique et de les assister pour un contrôle de la population, alors qu'à la commission de la population de l'ONU en 1947, le représentant soviétique avait refusé ce droit à quelque pays que ce soit ; et toute proposition dans ce sens devait être qualifiée de barbare (162).
Ainsi soutenu, le mouvement de planification des naissances a conduit à une croisade anglo-saxonne qui envahit des peuples traditionnellement animés d'un respect sacré pour la fécondité.
L'International Planned Parenthood coordonne ces mouvements.
En Amérique, la contraception serait à ce point entrée dans les moeurs que les ménages de villes comme Idianapolis la pratiquent à 90 %.

Aujourd'hui, le problème n'a pas trouvé sa solution partout. CLARK (74) pense qu'il est inutile de vouloir contrôler l'explosion démographique mondiale avant de relever le niveau des nations les plus deshéritées ; une planification des naissances n'est possible que s'il existe déjà un certain degré d'éducation et d'hygiène.

Cependant, à l'issue de la conférence Internationale de Planning Familial qui s'est tenue à Genève en Août 1965 (50), NOTESTEIN prévoit que dans les deux prochaines décennies, la plupart des problèmes de l'accroissement de la population auront trouvé leur solution. Il pense que dans les dix prochaines années, de nombreux gouvernements de pays en voie de développement auront à décider une tentative de limitation des populations dans le cadre d'une politique nationale. Les évènements de la dernière décennie ont été le commencement et non la fin du mouvement. On a seulement fait le constat de l'attention des gouvernements, de l'intérêt du public et du développement technique.
L'importance du planning familial va en s'accroissant.

Cette évolution économique puis politique de la limitation des naissances s'est faite parallèlement à la discussion des principes religieux dont il parait intéressant de retracer une rapide progression historique (Lestapis (92)).

Avant la déclaration de la conférence de LAMBETH en 1930, l'enseignement des Protestants demeurait encore hésitant. Mais la 15e Résolution de LAMBETH de 1930 admet le Birth-Control. Le Conseil des Eglises d'Angleterre en 1943 considère que la méthode contraceptive est un problème secondaire, l'essentiel étant l'intention (92).

Le Conseil des Eglises d'Amérique déclare que les rapports sexuels entre époux sont légitimes et que la nécessité de la contraception ne se discute pas.

La grande idée sous-jacente à la pensée protestante, c'est que la procréation n'est pas la fin principale du mariage ; mais l'aide mutuelle entre l'homme et la femme (CALVIN) ; la sexualité ne vient qu'après le principe de communauté (92).

La civilisation islamique regarde avec faveur l'instinct sexuel masculin, encourage à la paternité et à la maternité, protège la vie conçue et l'enfant mis au monde, sans faire à la dignité féminine le sort qu'elle mérite.

Pour les masses Indoues, il y a un enchainement des naissances et renaissances en liaison avec le développement du bien ou du mal au cours d'une existence donnée. Naissance et renaissance sont des instants sacrés.

Aux partisans du Birth-Control, GANDHI oppose l'idéal de chasteté ; la vie sexuelle des couples doit se limiter à la conception ; les rapports dans le seul but de la satisfaction sexuelle sont un retour à la bestialité. "Les contraceptifs sont une insulte à la féminité". Jadis, l'usage des contraceptifs était considéré comme une offense à la divinité.

Mais si la contraception a encore peu trouvé d'écho en Inde, c'est beaucoup moins le fait de convictions spirituelles réfléchies que de l'inculture et de l'inertie des masses, surtout du sexe féminin, à peine encore éveillé au sens de l'autonomie personnelle.

Le judaïme place depuis toujours la vie entière de l'homme sous la soumission de la loi divine. Dans cette optique, la procréation est un devoir. Tout acte qui va à l'encontre de la procréation est un acte contre nature. Cependant, les contraceptifs sont autorisés dans des cas exceptionnels, lorsque la vie ou la santé de la mère est en jeu (63).

Voyons brièvement comment, sur le plan technique et biologique, la contraception orale par les oestro-progestatifs s'est développée.

Aux dernières années du XIXe siècle naissait une branche nouvelle de la physiologie (81) l'étude des sécrétions internes qui va devenir l'endocrinologie et dont un des terrains les plus féconds va être la physiologie de la reproduction.

PRENANT en 1898 affirme d'après l'image microscopique que le corps jaune est une glande à sécrétion interne qui doit remplir une fonction dans le déroulement de la grossesse. PRENANT pense que le corps jaune exerce une influence régulatrice sur le cycle ovarien et qu'il empêche la maturation des follicules et la ponte ovulaire.

Vers 1910, ANCEL et BOUIN prouvent que le corps jaune a pour fonction de préparer la muqueuse utérine à la nidation de l'oeuf et de provoquer le développement morphologique de la glande mammaire.

Après 1920, les publications simultanées de COURRIER et de ALLEN révèlent l'action morphogénétique d'une substance contenue dans le liquide folliculaire et qui reproduit chez le castrat, les images qu'on trouve normalement pendant la période de RUT.

Ainsi se trouve ouvert l'immense chapitre des substances oestrogènes. KLEIN a observé en 1931 (80) que des injections d'hormones lutéiniques à des lapines déterminaient au niveau des ovaires des dégénérescences variées qui aboutissent à la suspension du cycle ovarien.

A cette époque, il apparaissait déjà que la sécretion du corps jaune exerçait une action frénatrice sur l'accroissement des ovisacs (de même que la destruction des corps jaunes amenait au bout de quarante huit heures la maturation des follicules). Si la découverte de l'action anti-ovulatoire de l'hormone du corps jaune n'a pas abouti à ce moment à une application contraceptive, c'est que l'on s'intéressait surtout à l'action de la progestine (terme introduit par CORNER et ALLEN pour désigner la substance active du corps jaune qui provoque la "structure progestative" de l'endomètre) sur l'utérus et la glande mammaire, et, d'autre part, la tendance sociale populationniste détournait tout intérêt pour cette propriété contraceptive.

La purification de l'hormone et son isolement chimique ne furent pas une entreprise aisée, les extraits ovariens et le liquide folliculaire contenant des protéines et des lipides gênants. La découverte de l'élimination urinaire de l'oestrogène chez la femme enceinte et chez l'étalon, la méthode d'extraction de GIRARD, facilitèrent la purification et fournirent aux chimistes une matière première abondante. Elle aboutit à l'isolement à l'état cristalisé d'un stérol biologiquement actif, l'oestrone (GIRARD, DOISY 1929, BUTENANDT 1929).

La synthèse de la progestérone a été réalisée par BUTENANDT en 1934 alors qu'auparavant CORNER et ALLEN, au cours de tentative d'isolement de l'hormone du corps jaune, avaient montré que celle-ci pour agir, exigeait une imprégnation préalable par l'oestrogène (KLEIN 81, p. 693, p. 734 et p. 748).
En 1936 - 37, on constate que certains androgènes sont susceptibles d'excercer des effets progestatifs chez l'animal (KLEIN et PARKES, COURRIER, DEANESLY, KORENCHEWSKY, HALL).

IMHOFFEN et HOHLWEG en 1938 font la synthèse de l'éthistérone qui a, lorsqu'on l'administre par voie orale, la même action que la progestérone. Cette découverte à une grande importance pratique, car elle permet l'utilisation à grande échelle.

C'est à partir de 1950 qu'en Amérique, PINCUS (94) a cherché à utiliser une progestérone végétale pour inhiber l'ovulation (cette progestérone avait été extraite en grande quantité d'une Liliacée, la Cabeza de Negro, par le chimiste Russel MARKER). De son côté, John ROCK, de HARWARD, avait également constaté que l'état de pseudo-grossesse provoqués par cette hormone s'accompagnait d'une absence d'ovulation.

Sous l'impulsion de PINCUS, l'inhibition de l'ovulation est devenue une vaste entreprise de contraception qui a pris son départ avec l'expérimentation de Porto-Rico en 1957, motivée par le surpeuplement.

III. A S P E C T S D E M O G R A P H I Q U E S

1°) Dans le monde

2°) En France

1°) Aspect démographique de la contraception dans le monde

Le rôle que la conception joue dans la vie psychique du sujet, l'opinion que son milieu se fait de la sexualité et l'évolution démographique sont étroitement liés.

Le monde est divisé en deux zones : l'une sans prévention des naissances, où les populations "naturelles" ont un pouvoir de multiplication de l'ordre de 1 % par an (dans le Tiers-monde la natalité est de 40 à 45 pour 1000 habitants). L'autre où la prévention touche environ 2 naissances sur 3 (162 bis).

Une étude de l'ONU a permis de donner des prévisions sur la population mondiale entre 1950 et 2000 : (en millions)

Années	Selon les méthodes d'évaluation et des prévisions employées en		
	1951	1954	1957
1950	2 406	2 454	2 500
1980 min.	2 976	3 295	3 850
max.	3 636	3 990	4 280

La population du monde en 2000.

	Selon les méthodes prévisionnelles employées en 1957	
Minima	4.880	± 1.400
Moyenne	6.280	± 620
Maxima	6.900	± 2.020

Le Tiers-Monde, en l'an 2000 aura augmenté de 145 % en 40 ans et le monde occidental de 65 % seulement. La population de la France représentera 1,1 % de la population mondiale au lieu de 1,5 % actuellement (11).

Voyons l'attitude prise vis-à-vis de la contraception dans diverses régions du globe : quelques gouvernements de pays surpeuplés comme le Japon, l'Inde, Ceylan et récemment la Turquie, prennent une part active dans la promotion du planning familial, improvisant l'éducation et le service médical, entreprenant la production des contraceptifs. D'autres, confrontés avec des taux de natalité en baisse, comme la France au 19e siècle et récemment le Koweit, ou ceux aux prises avec une religion à dominante anti-contraceptive comme l'Irlande, l'Italie et l'Espagne, imposent une législation qui interdit l'importation, la fabrication ou la vente des anticonceptionnels. Là où le standing de vie est élevé et où les biens et services sont nombreux, la demande de travailleurs forte, on encourage la natalité (142).

Les faits saillants du néo-malthusianisme qui ont préparé le terrain à l'implantation de la contraception donnent une idée de son importance dans le monde (181). En Allemagne, l'ordonnance nazie de 1941 était fortement anti-birth-control : elle a été abolie en Allemagne de l'Est en 1946 et progressivement dans les états de l'Allemagne de l'Ouest de 1949 à 1953, date à laquelle le Bundestag autorise la vente des contraceptifs.

L'Autriche autorise en 1952 la vente des produits anti-conceptionnels.

1949 : La Royal Commission on Population d'Angleterre déclare que la politique gouvernementale devait s'efforcer de répandre les principes de la parenté planifiée. La Family Planning Association est soutenue par les autorités civiles et religieuses. En 1954, sous les auspices de la British Association for the Advancement of Science fonctionnent 200 dispensaires d'orientation matrimoniale. La loi belge du 23 juin 1923 interdit la diffusion de la parenté planifiée.

Les médecins danois reçoivent des cours de birth-control depuis 1950.

En Finlande, depuis 1947, l'état pratique l'éducation sexuelle à l'école.

Le ministre français de l'Education Nationale, NAEGELEN, fait étudier, en 1947, l'introduction de l'éducation sexuelle à l'école (rapport de FRANCOIS en 1949). Les assouplissements demandés à la loi de 1920 sont le fait de médecins (Communication à l'Académie des Sciences morales et politiques du Docteur LAGROUA - WEIL - HALLE en 1955).

En Hollande, l'orientation matrimoniale existe depuis plus de 20 ans.

La première réunion publique sur la parenté planifiée en Italie a lieu en 1950. On y demande la suppression des privilèges de la famille nombreuse.

Depuis 1952, la chaire d'Hygiène de l'Université d'Oslo donne des cours de contraception.

Le Birth-control a été fondé en Suède dès 1933. Le centre de planning familial de Stockholm comprend 10 médecins.

En Egypte, le ministre de l'agriculture déclare en 1952 que seul le birth-control peut améliorer les conditions de vie.

En 1950, fonctionne en Israël un centre d'information sur la contraception. NEHRU parle de la nécessité de la limitation des naissances en Inde dès 1951.

Au Japon, infirmières et sage-femmes donnent des leçons contraceptives depuis 1952. Cinq cliniques de birth-control fonctionnent en Union Sud-Africaine depuis 1932. Les études présentées au Deuxième congrès de la population à Belgrade en 1965 (146) ont apporté quelques précisions concernant la plannification des familles. En 1964, cinq pays ont un programme de planification : l'Inde, le Pakistan, la Corée du Sud, la Tunisie, la Turquie et peut-être la Chine.

Pratiquent, un encouragement officieux : Hong-Kong, Formose.

Ont un programme limité : Ceylan, Thaïlande, Egypte, Indonésie, Iles Fidji, Malaisie, Chili, Vénézuéla, Jamaïque, Porto-Rico, Nigéria, Ghana, Rhodésie du Sud.

A Ceylan, où l'on demande l'aide des Suédois, les oestro-progestatifs sont adoptés. De même qu'à Hong-Kong où on les réserve aux nullipares.

Aux Etats-Unis, le succès de la pilule est persistant parmi les populations pauvres des villes.

En Australie, une baisse spectaculaire de la natalité avec suppression de l'avortement a été obtenue grâce à la pilule.

Quelles sont les premières impressions recueillies là où le birth-control fonctionne ?

En avançant l'efficacité de la contraception contre la surpopulation, on cite la réussite de la limitation du Japon. Mais les conditions de culture et de confort ont permis cette dénatalité, alors que les analphabètes n'ont pas le désir d'utiliser les méthodes modernes. L'utilisation du birth-control est donc plutôt pour eux la résultante de la culture que sa condition d'accès (92). Dans les pays sous-développés, c'est l'élite des villes qui l'adopte le plus facilement, limitant ainsi les éléments dont la nation a le plus besoin. La limitation des naissances conduit au résultat inverse de celui cherché, puisqu'elle atteint les populations les plus évoluées, là où les enfants ont le plus de chances de recevoir les soins et l'éducation nécessaire (SAUVY).

L'efficacité du planning familial sur le problème économico-démographique dépend de son application rapide aux populations sous-développées. Or, le planning mis au point pour des sociétés évoluées, habituées à traiter techniquement toutes sortes de problèmes, s'avère être, au dire d'un nombre toujours croissant de sociologues sérieux, un échec irrémédiable dans les masses rurales, analphabètes et traditionnalistes.

Sir Solly ZUCKERMANN constate à propos de l'Inde et de l'Egypte qu'il existe un rapport direct entre la situation économique et l'acceptation de la nécessité de limiter la fécondité ; mais aussi qu'une action fondée sur la conscience de cette nécessité n'est réalisable qu'en fonction des possibilités pratiques des techniques de contraception. Il y a là un cercle vicieux.

Donc, avant la contraception, c'est l'évolution socio-culturelle qui peut permettre d'obtenir un ralentissement de l'accroissement démographique.

Mais, la plupart des méthodes contraceptives se heurtent aux mauvaises conditions locales : c'est ainsi qu'en Inde, la contraception orale a été abandonnée en raison des mauvaises conditions d'hygiène, de l'insuffisance des voies de communication et du réseau de distribution, de la pauvreté d'une population illétrée, du sous-développement de la structure médicale (37).

Ce qui est plus important, c'est le vieillissement de la population qui sera d'autant plus accentué que la fécondité sera moins importante, c'est-à-dire, que les méthodes contraceptives seront plus répandues. Ce phénomène est particulièrement ressenti au Japon (12).

La baisse de la fécondité n'est plus actuellement compensée par la réduction de la mortalité infantile qui est stable en raison de la stagnation de la mortalité endogène. La baisse de la mortalité, d'autre part, contribue à l'allongement de la vie car elle a sauvé plus de jeunes que de vieux (163).

La diffusion des procédés anticonceptionnels entraîne sur le plan démographique d'autres conséquences secondaires.

La fécondabilité de chaque femme diminue avec l'âge, alors que le temps mort entre les naissances et la proportion des femmes stériles augmentent.

La contraception a pour effet de reculer l'âge du mariage et de la première naissance, ainsi que d'espacer les naissances suivantes.

Mais la contraception peut réduire la mortinatalité en réduisant la proportion des enfants illégitimes, ceux-ci mourant plus facilement que les enfants légitimes.

Enfin, on peut s'attendre à une facilitation du divorce.

Il semble donc, que l'évolution démographique mondiale est encore incertaine et ne correspond pas pour l'instant à un schéma idéal. Il y a d'ailleurs encore beaucoup à apprendre sur la façon dont l'homme accepte de donner la vie (SAUVY 162 bis, page 54).

2°) Aspect démographique de la contraception en France

En France, les pratiques contraceptives n'ont pas été introduites pour des raisons démographiques comme le prouve la volonté officielle populationniste reposant sur la loi de 1920 et le code de la Famille de 1939. C'est au contraire, le risque de baisse de la natalité qui interdit au gouvernement l'adoption rapide d'une attitude plus libérale alignant notre législation sur celle d'autres pays.

Actuellement, le problème qui se pose à notre pays peut se formuler ainsi : diverses raisons ont fait que la contraception est un problème d'actualité et la place que lui ont fait la presse et de nombreux parlementaires a convaincu le public que la solution devait venir rapidement des responsables du pouvoir. Or, ces derniers, avertis des bénéfices éventuels de la contraception sur le fléau de l'avortement et sur la santé publique, cherchent encore à apprécier le ralentissement dont elle menace l'expansion démographique soutenue depuis 1945.

La loi de 1920 apparaît sans efficacité réelle car elle n'empêche pas en fait le développement irrésistible du planning familial, et les contraceptifs interdits, tout le monde peut se les procurer malgré l'interdiction. La suppression des articles 3 et 4 (sur la propagande, la vente et l'application des moyens anticonceptionnels) ne donnerait donc pas aux femmes des moyens plus efficaces que ceux déjà à leur disposition.

Les raisons qui poussent à adopter la planification des naissances sont essentiellement : la préservation de la santé de la femme et la lutte contre l'avortement.

La santé des femmes est liée au rythme des grossesses ou des avortements, à la volonté d'accepter les enfants. La santé des enfants est conditionné par celle de leur mère. C'est surtout le désir de combattre l'avortement et son cortège de séquelles physiques et psychiques qui plaide en faveur de la contraception.

On peut apprécier le taux d'avortement en comparant la natalité en régime de fécondité non dirigée à la natalité effective : ce calcul donne des chiffres très élevés (3,7 millions en 1963) ce qui démontre l'efficacité de la contraception. Par comparaison avec les taux observés dans les pays où l'avortement est légal, on obtient un chiffre de 360 000 pour 1963. On estime qu'il y a 40 avortements pour 100 naissances (147).

Les avortements terminant des grossesses non-désirées, on est en droit d'espérer qu'une contraception efficace en réduira la fréquence de façon notable. Or, cette action est contestée, du moins dans son importance.

L'avortement ne demande qu'une seule décision (et non la suite de petites décisions, dont aucune ne doit manquer, qu'exige la contraception). C'est donc une solution facile sur le plan de la motivation.

Au Japon, où l'amère expérience de l'avortement provoqué avait converti les gens à la contraception, on a constaté que celle-ci, maladroitement appliquée, était cause d'un nombre plus grand d'avortements volontaires (144).

En Suède, on n'est pas convaincu que la pratique anti-conceptionnelle diminue la fréquence des avortements ; on a même l'impression du contraire et il y est admis que le taux d'avortements correspond à une constante sociale.

La Commission Royale Britannique constate qu'un couple qui accepte de traiter techniquement les relations les plus intimes de sa vie conjugale ne peut pas facilement refuser la tentation de recourir à une autre technique, la technique abortive, si l'autre n'a pas réussi. On invite le législateur qui permet la planification des naissances, à être plus libéral en matière d'avortement (92).

Enfin, la contraception permettrait de réduire la faible mortalité que provoque l'avortement ainsi que les stérilités, d'où un léger bénéfice sur la natalité. Elle stopperait également le développement du marché noir de la pilule qui n'est pas sans rappeler la clandestinité dans laquelle se pratiquent les avortements.

Les conclusions d'une enquête auprès du public français sur la structure familiale (59) donnent un aperçu du terrain et du climat dans lequel intervient la contraception. L'enquête porte sur 2 500 personnes en 1966.

Le modèle familial français est d'une grande stabilité : 90 % adoptent le mode 2 à 3 enfants avec un fléchissement vers 2, ce qui explique la légère diminution du nombre moyen de 2,8 à 2,7. Lorsqu'est considérée la situation sociale et professionnelle, l'estimation idéale va à 2,6 enfants. L'influence de l'effet selon le milieu est négatif dans tous les groupes professionnels à l'exception des cadres supérieurs et libéraux où il est plutôt positif, faible chez les cultivateurs, et le plus fort parmi ouvriers et salariés agricoles.

La différence entre la dimension idéale générale et dimension idéale particulière diminue à mesure que croissent les ressources (la natalité ne devrait donc pas tellement diminuer dans les couches supérieures où la contraception est mieux connue). Depuis 10 ans, on constate un resserrement selon les couches sociales de 3,12 à 2,66 et de 2,91 à 2,59 pour les extrêmes (59).

La comparaison entre nombre idéal et nombre effectif montre qu'il y a plus de ménages sans enfants et surtout avec un enfant et plus de ménages de 4 et surtout 5 enfants et plus dans la réalité que dans le schéma idéal. Plus les familles ont d'enfants et plus elles estiment élevée la dimension idéale de la femille. Les ménages sans enfant donnent une estimation entre celles des familles de 1 et 2 enfants. Il existe dans la conscience collective un modèle très précis auquel cherchent à se conformer les comportements individuels. Les personnes qui ont un nombre d'enfants conforme à ce modèle, n'en désirent ni plus ni moins. Ceux qui ont moins d'enfants que le modèle en voudraient plus, et ceux qui en ont plus se contenteraient de moins (mais ils majorent le nombre idéal). Les obstacles qui empêchent d'atteindre le modèle étant plus fréquents que les insuffisances qui ont permis les dépassements involontaires, l'intervention d'une contraception parfaite ne modifierait pas grandement la natalité (59).

En ce qui concerne l'intervalle entre le mariage et la première naissance, la majorité de la population admet 2,5 ans.

L'intervalle entre naissances successives se situe à 2,3 ans. 50 % de la population estime que la dernière naissance ne doit pas se produire au-delà de 35 ans. En 1966, le nombre de ceux qui estiment la natalité trop élevée augmente très nettement et rejoint le nombre de ceux qui la trouvent convenable. Cela tient, dans une mesure, au fait que l'estimation du niveau de la descendance finale d'un ménage français est supérieure à la réalité (3,2, alors qu'elle est à 2,4). Plus de la moitié de la population pense que le problème de la natalité intéresse autant les pouvoirs publics que le ménage (59).

Les récents débats sur le thème de la prévention des naissances l'a fait pénétrer dans la population : 77 % y sont sensibilisés, contre 44 % en 1956.

Le public dans son ensemble et notamment dans les classes populaires, n'est guère au fait de l'évolution générale en France de la prévention des naissances. Il pense être en présence d'une découverte susceptible de modifier de manière radicale les habitudes et pratiques anciennes.

Deux tiers des Françaises utiliseraient la pilule si elle était à leur disposition. Elles estiment nécessaire le contrôle médical.

En fonction de l'âge, on est d'autant plus favorable à la limitation et à l'éducation que l'on est jeune ; même réaction en fonction du niveau d'instruction.

L'enquête d'Indianapolis a montré (143) que même lorsque le risque de conception par cycle est considérablement réduit, le risque global de survenue d'une grossesse inopinée demeure relativement élevé. En effet, les couples fertiles qui ne voulaient aucun enfant enregistraient néanmoins une grossesse non-désirée, (en moyenne) en 25 ans de vie conjugale.

Ces notions de diverse nature sont actuellement en pleine évolution, ce qui complique l'appréciation de l'effet d'une politique anticonceptionnelle sur la natalité.

Selon SAUVY (162 ter), si la prévention des naissances était parfaitement efficace, il faudrait pour atteindre le taux de remplacement de 2,5 enfants, que chaque famille se propose d'avoir au moins 3 enfants et même qu'une proportion appréciable se donne 4 enfants pour objectif (la stérilité involontaire, le décès d'un des conjoints, le divorce, etc... réduisent en effet de façon sensible le nombre effectif). 2 050 naissances pour 1 000 mariages assurent donc le renouvellement de la population. Si aucune famille ne dépasse 3 enfants, la génération ne se renouvelle qu'à 84 % avec une perte de 16 % à chaque génération.

Une intéressante étude de l'I.N.E.D. sur la régulation des naissances en France a fait l'objet d'un rapport au Ministre des Affaires Sociales en 1966 (147).

A partir du moment où le couple décide de limiter la famille, il introduit une contraception attentive avec une efficacité de l'ordre de 98 ou 99 %. Ce moment se situe vers 28 ans, et il reste donc 13 ans de vie fertile ; les intervalles entre les conceptions seront :

98 % ---------- 315 cycles

99 % ---------- 615 cycles

Donc le nombre d'enfants mis au monde en 13 ans fertiles est :

98 % ---------- 0,53

99 % ---------- 0,27

Le nombre moyen d'enfants de la famille au moment où elle fait intervenir la contraception étant de 2, la dimension finale sera :

98 % ---------- 2,53

99 % ---------- 2,27

Avec une efficacité à 100 %, on aboutirait dans l'immédiat à une diminution de la natalité de 10 à 20 %. (peut-être 17 %).

Une enquête faite auprès de femmes venant d'accoucher (qui ne pratiquent pas une contraception efficace) prévoit un pourcentage d'utilisation de la pilule (147).

	oui	non	indécises
Paris	66	22	12
Grenoble	48	32	20
Lyon	66	34	0

Donc on peut admettre que 50 % des femmes utiliseraient la pilule dès qu'elle serait disponible, parmi les mères de 30 à 45 ans. La natalité diminuerait donc de 5 à 10 % selon l'efficacité d'application.

Il y a 10 ans, la création de dispensaires qui renseigneraient les femmes sur les moyens à employer pour éviter la grossesse provoquait un partage des voix entre partisans et adversaires à peu près égal. Aujourd'hui, le courant des partisans s'est amplifié et 3 personnes sur 4 déclarent qu'elles approuveraient la création de tels dispensaires : 84 % des femmes de 20 à 49 ans en âge de procréer (7).

Voyons enfin l'effet d'un procédé contraceptif efficace à 100 % sur la natalité globale (7). Le taux brut de natalité était en 1964 de 18,1.

Après l'usage du procédé efficace à 100 %, on obtenait :

	98 %	99 %
pour 50 % d'utilisation	15,9	17,8
pour 100 % d'utilisation	14,2	16,9

Le taux de mortalité étant de 10,7 %, le taux d'accroissement naturel est : 7,4.

	98 %	99 %
après baisse de natalité de 50 %	5,2	7,1
après baisse de natalité de 100 %	3,5	6,2

Ce sont les taux bruts après la baisse. A long terme, il faut se rappeler qu'une baisse de la dimension moyenne des familles de 16 % conduirait à un taux net de reproduction de 1, donc stabilisation de la population à 58 millions.

Ces études démographiques ne sont pas actuellement suffisantes pour apprécier le risque démographique d'une contraception efficace. Cette incertitude est renforcée par la menace redoutable des lois psychologiques collectives et de leurs variations imprévisibles.

IV. ASPECTS PSYCHOLOGIQUES ET MOTIVATIONS

1°) Aspects psychologiques

Les considérations qui suivent ont été plus particulièrement extraites d'ouvrages du R.P. de LESTAPSIS (92), de MERTENS, de WILMARS (111) et de SCHWARTZ (166).

En admettant que l'émancipation sociale du XXe siècle a souligné que l'homme dans ses relations humaines, veut être accepté pour ce qu'il est et pour tout ce qu'il est, on est conduit à reconnaître le rôle important de la sexualité dans la genèse de troubles psycho-somatiques encore difficiles à cerner.

L'éventualité et surtout l'intensité des conflits psychiques engendrés par les pratiques anticonceptionnelles sont fonction de l'attitude prise par le milieu à l'égard des motifs de limitation et des exigences que celui-ci impose à l'individu concernant sa participation à la survivance du groupe. Ils sont aussi tributaires de l'importance que l'individu attache à la procréation, c'est-à-dire du rôle psychique que celle-ci joue dans sa vie (111).

Partons d'une vue classique de la sexualité de l'homme et de son interprétation. L'amour est lié à la fois aux impulsions les plus élémentaires et aux aspirations les plus élevées de la spiritualité. C'est pourquoi, on ne peut opposer le physiologique ou le biologique au psychologique ou au spirituel (53). Il engage la personnalité totale et sans restriction : le partenaire se présente dénué de tout fard et de tout artifice. Toute dérogation à ces exigences trouble l'ordre naturel et fait de l'amour un lien temporaire.

Pour DUYKAERTS (111) la procréation constitue la substance même de l'instinct sexuel actualisé ou de l'amour qui en est la forme spiritualisée. La sexualité doit être créatrice (42).

De même pour CORMIER (111) : l'acte sexuel réduit à une technique assimile la femme à un objet approprié à la réalisation d'un besoin. La femme rejette toute disposition d'ordre juridique ou sociale qui procéderait encore d'une conception fonctionnelle de son rôle (91).

Dans chaque acte sexuel l'homme et la femme retrouvent le même mystère de la création ; c'est à la fois un moment d'existence pure pour tous les deux et l'origine de la vie pour un nouvel être (166). SCHWARTZ va jusqu'à prétendre que la volupté est conditionnée par la finalité de l'acte. L'intensité des réactions affectives varie selon l'individu en fonction de son milieu et de la façon dont il l'a perçue, et se déroule souvent en marge de sa conscience.

La paternité est pour beaucoup le moyen par excellence de s'affirmer à eux-mêmes et aux autres, l'un des motifs majeurs de la satisfaction de leur instinct sexuel, et leur raison d'être dans l'existence.

L'acte définalisé perd son sens et crée une discordance qui amorce la dissociation de la personnalité et entraîne un processus de rationnalisation afin d'atténuer le conflit né de cette discordance (111).

La psychologie expérimentale nous montre que pour l'homme normal, la réalisation du besoin n'est pas la détente proprioceptive, mais l'utilisation de ce besoin dans la réalisation d'une oeuvre créatrice. Il s'ensuit que l'impulsivité ne peut être l'apanage de l'acte sexuel normal ; toute activité sexuelle doit être réfléchie consciemment, voulue et surtout intégrée dans le plan d'une réalisation constructive (111).

MASSERMANN (104) a montré que la conduite des animaux contraints à une relation purement servile, où rien ne vient rémunérer leur effort de collaboration à une oeuvre commune valable, affichent à brève échéance une conduite régressive ; cette situation sociale exerce sur eux un effet névrotisant. Les données expérimentales ont montré que dans la symptomatologie psychosomatique des animaux sujets à des névroses induites, les déviations sexuelles prennent une place non négligeable.

Dans les relations de l'amour, tout ce qui risque de faire du partenaire un moyen plus qu'une fin provoque un sentiment de rejet. Le comportement d'un individu rejeté reste toujours susceptible de psychopathisation parce que motivé par la frustration.

Un certain nombre de conflits peuvent naître entre les conjoints dans la mesure où une contraception efficace menace le caractère durable de l'amour.

En effet, après le rapprochement sexuel, l'homme s'il n'est pas libre moralement, il l'est biologiquement, alors que chez la femme, sa fonction biologique engage tout son être à longue échéance. Cette différence biologique a jusqu'ici été déterminente : sexualité masculine épisodique et fusion chez la femme du biologique et des sentiments qui impliquent la permanence (53).

La femme sacrifie avec un profond regret son instinct maternel (et souvent elle adopte alors un comportement maternel vis-à-vis de son conjoint ou de son chien (36).

La recherche exclusive de l'orgasme conduit à un conditionnement qui rendra par la suite difficile l'intégration de l'activité sexuelle dans une oeuvre créatrice.

Les mécanismes peuvent devenir des besoins. Le mode d'actualisation choisi par une tendance se cristallise très rapidement et s'impose comme un besoin, comme une fin en soi. Des symptômes se sont installés, posant leurs propres exigences et fonctionnant comme des systèmes motivationnels indépendants (111).

Le sentiment confus du caractère coupable et antinaturel de la contraception peut aussi entrer en conflit avec la décision prise de n'avoir pas ou peu d'enfants. L'usage des moyens anticonceptionnels détruit aussi cette spontanéité de l'abandon réciproque. Dans le même sens agira aussi la crainte que les moyens utilisés n'échouent (35).

L'asthénie morale créée par une longue pratique des fraudes prépare la voie aux manoeuvres abortives (164).

Le besoin sexuel définalisé devient obsédant. Il est fréquent de voir des femmes ayant recours aux contraceptifs, manifester une érotomanie à peine camouflée. L'inacceptation psychique de la maternité, la carence de l'instinct maternel, semble être en rapport fréquent avec le non-établissement normal de la fonction érotique chez la jeune fille à la suite des circonstances qui ont éveillé leur sens sans leur permettre de se fixer et de s'épanouir dans les relations amoureuses vraies (6).

Si le conjoint a perdu le contrôle de la contraception depuis l'avénement des procédés modernes, il garde la lourde responsabilité de choisir le moment et les circonstances dans lesquels il faut accepter la procréation. C'est là une nouvelle source d'angoisse.

Pour conclure cette approche de la psychopathologie de la contraception, rapportons les remarques faites depuis quelques années par les sociologues du Danemark et de la Suède : les troubles caractériels des adolescents augmentent de façon sensible ; partout dans ces pays, s'observe un relâchement des contraintes sociales.

A force d'éducation sexuelle et de birth-control, le Suédois est bloqué dans le rapport sexuel, sans voix ni moyens devant la femme. Il compense cette solitude par une indifférence collectivement consolidée. La femme n'est plus pour lui un univers à découvrir, mais un semblable à quelques agencements près, qui intervient dans les fumées de l'alcool et dans certains projets biologiques précis et intermittents. MOUNIER 1950 (117).

Le malaise que les pratiques anticonceptionnelles efficaces ont révélé, peut aussi venir, outre ses origines psychologiques, de l'attitude ambiguë des responsables de la vie publique, des médecins et de l'Eglise.

En demandant en 1957 l'introduction du birth-control en France, la Ligue du Droit de l'Homme proclamait : "Si l'abrogation de la loi de 1920 permet d'atténuer les tourments, les crises, les angoisses que cause à des milliers d'hommes et de femmes la crainte d'une maternité inopportune, elle sera une grande oeuvre. La nature a chargé la femme du plus lourd fardeau dans la propagation de l'espèce. L'honneur de l'homme doit être de compenser autant qu'il le peut cette injustice naturelle".

NEUWIRTH termine son rapport par l'espoir "qu'une révolution aujourd'hui en cours dans toutes les parties du monde, permette de substituer des modes techniciens de penser, d'évaluer et d'organiser à ceux de la religion". Il pense que la "morale qui s'élabore transcendante ou non, a foi en la connaissance ; l'homme informé des progrès de la science doit redéfinir sa propre morale en fonction des découvertes techniques les plus récentes" (126).

La difficulté actuelle d'apprécier le risque démographique de la contraception officialisée explique en partie que le gouvernement ne se soit pas engagé sur cette voie sans hésitation.

Parmi les médecins, retenons la position catégorique de CHAUCHARD (27) : "La nature de la Femme c'est son cycle ; y toucher, c'est l'altérer dans l'essence mal connue de sa personne. Seuls les existentialistes ignorants et les technocrates de la gynécologie peuvent s'y risquer. Aucun endocrinologiste sérieux ne saurait accepter de toucher à l'hypophyse d'un être normal uniquement pour lui faciliter sa sexualité".

Cette position s'apparente à celle de MORICARD (115) : Il n'est pas logique de créer artificiellement chez les femmes jeunes des surcharges hormonales prolongées, risquant d'entraîner certains états pathologiques. La diversité des méthodes anticonceptionnelles n'impose absolument pas, dans la recherche d'une fécondité transitoire volontaire, le choix d'un blocage diencéphalique de l'ovulation par les pilules. Il faut obtenir dans ce domaine le choix libre d'une infécondité volontaire.

A l'opposé de ces convictions, de nombreux médecins aux Etats-Unis (50) constatent que la science a apporté de nombreuses facilités à l'homme pour contrôler sa fertilité. "Cette possibilité bien pensée et voulue distingue l'homme du monde animal plus que les oeuvres d'art et les bombes atomiques".

Dans le même esprit, les trois prix Nobel Français JACOB, LWOFF et MONOD, ont déclaré (le jour où ils acceptaient la présidence d'honneur du Mouvement Français pour le Planning Familial) que dans une société évoluée, il ne peut être admis que la femme demeure l'esclave de principes périmés (168).

Enfin, l'attitude tranchée de l'Eglise catholique vient récemment d'exacerber le malaise. Dans son discours aux Sage-femmes (Casti-Connubii), le pape Paul VI affirme que l'acte sexuel est tout entier subordonné et ordonné à cette unique grande loi de la génération et de l'éducation des enfants, c'est-à-dire à l'accomplissement de la fin première du mariage comme origine et source de la vie (92).

2°) Motivation

Au cours d'une enquête auprès de 1 200 femmes accouchées, il a été établi (183) que la proportion des femmes acceptant d'utiliser la contraception orale était en nette augmentation.

Les jeunes femmes qui venaient d'avoir un enfant, songeaient à adopter la limitation des naissances. Celles qui avaient pâti d'une autre méthode contraceptive étaient plus favorables à la contraception orale. Selon la situation matrimoniale, 72 % des célibataires et 49 % des femmes mariées sont favorables à la pilule. Cette attitude se manifeste d'autant plus que l'on monte en âge.

Cette étude partielle reproduit un mouvement que l'on observe généralement dans les pays occidentaux, l'accroissement de la consommation des contraceptifs oraux.

En France, pour le premier semestre 1968, on estimait le nombre de femmes sous oestro-progestatifs à 460 000 par mois (INSEE).

Mais les méthodes contraceptives comme la pilule ont retourné la situation habituelle, en créant une infécondité permanente qu'il faut rompre lorsqu'une grossesse est souhaitée, alors que les méthodes courantes provoquaient une interruption temporaire de la fécondité permanente. Cette différence est particulièrement importante sur le plan psychologique car elle conditionne en grande partie la motivation et l'efficacité de la contraception. Car, une méthode, si parfaite et si simple qu'elle soit, ne peut être pratiquée efficacement que si elle est pleinement acceptée sans réticence même inconsciente. Cela explique en partie la différence entre l'efficacité réelle et l'efficacité théorique de 100 %. Il appartient au médecin d'éclaircir les motivations de la femme à la contraception (169 ter).

S'il est vrai de dire que l'homme fait ce qu'il veut, il n'en reste pas moins que sa motivation se trouve modérée par ce qu'il est et par ce qu'il a fait ; ses possibilités ne sont pas seulement fonction de sa personnalité mais aussi de la structure du milieu (128).

Essayons de regrouper par ordre d'importance les motifs qui font adopter la contraception.

Ce sont surtout les couples en transfert de classe (donc qui ont des problèmes économiques) qui sont généralement les moins fertiles (78). Dans les pays et milieux pauvres, l'enfant peut rapporter ; mais ailleurs, l'enfant entraîne pour de longues années des charges importantes. Sur le plan sociologique, l'homme n'accepte plus de laisser faire la nature (32).

La baisse de la mortalité infantile et le progrès de l'hygiène la baisse de l'influence de la religion (qui porte une grande part de responsabilité dans la dissociation entre amour et sexualité) ;

la place nouvelle que tient l'enfant dans la famille sont des raisons qui influent sur la motivation collective.

Sur le plan médical, la contraception orale provoque une surveillance de la femme. L'appréhension de la douleur ou du danger de l'accouchement, le désir d'indépendance jouent moins. A noter que la pilule est mieux acceptée dans les régions où des maladies collectives étaient combattues par des médicaments (paludisme, etc...).

La vieille méfiance des Français envers les médicaments qui risquent de détraquer les mécanismes délicats de la nature humaine, se fait encore sentir. La profanation de l'amour par les moyens de protection mécanique contribue à expliquer l'intérêt suscité par la pilule qui évoque parfois le philtre d'amour.

On cite quelques fausses raisons pour expliquer l'extension de la contraception (9), comme la baisse de la capacité biologique, la diminution du stock de charbon, ou la disparition de l'Empire et des colonies, l'augmentation de la misère populaire de l'ère industrielle. La motivation, dans sa variété et son degré d'intensité est une notion difficile à cerner, mais importante à reconnaître car elle se répercute dans le mode d'acceptation de la contraception par l'individu et intervient dans les prévisions démographiques.

V. POSITION DE L'ORDRE DES MEDECINS

Un communiqué du Conseil National de l'Ordre à la Presse professionnelle en date du 24 janvier 1962 affirmait que le médecin n'avait aucun rôle à jouer et à assumer dans l'application des moyens anticonceptionnels, dans les conseils au public ou les démonstrations relatives à leur emploi.

La circulaire qui a suivi, adressée en 1965 aux Présidents et Secrétaires généraux des Conseils Départementaux, estime que la contraception est un problème essentiellement extra-médical, et que le médecin doit refuser le monopole que la proposition de loi de 1964 (tendant à abroger la loi du 31 juillet 1920) veut lui offrir. Cette circulaire suppose que certains spéculent sur une défaillance de la conscience médicale qui permettra de faire poser des indications contraceptives là où il n'existe manifestement aucune raison d'ordre médical.
En 1966 cette circulaire fait l'objet de précisions lorsqu'un médecin estime que la grossesse est contre-indiquée pour des raisons médicales, il peut évidemment donner des conseils quant aux moyens contraceptifs à utiliser.

Lorsque la demande des moyens contraceptifs est étrangère aux contre-indications médicales de la grossesse, le Corps Médical ne saurait se substituer aux pouvoirs publics, ni aux intéressés.

Le médecin se doit d'informer les intéressés des risques pathologiques et psychologiques éventuels de telles pratiques (10 bis).

Le corps médical n'accepte pas l'idée que les médecins puissent être consultés tous les jours de l'année par des personnes qui viendraient sans aucune indication médicale, seulement parce qu'elles doivent passer par le médecin pour obtenir les moyens de contraception (125).

En effet, la contraception sans indication médication médicale doit se limiter à un conseil purement technique d'ordre psychosomatique grâce à une enquête approfondie et un examen soigneux (199).

L'avis, le plus généralement admis, est que le médecin paraît très directement concerné par tous les problèmes touchant à la contraception (43).

Le pasteur DUMAS cite à ce propos une déclaration que prononçait FREUD en 1898 : "De toute évidence, le pire que puisse faire le médecin est d'ignorer ces problèmes sous quelque prétexte que ce soit.

Rien de ce qui est nécessaire ne peut faire déchoir sa dignité professionnelle et il est nécessaire de guider médicalement un couple qui décide de limiter sa progéniture" (43).

VI. DEFINITION ET

CLASSIFICATION SOMMAIRE

1°) Des différents procédés de contraception orale.

2°) Des stéroïdes anovulatoires.

1°) Définition et classification des différents procédés de contraception orale.

La contraception est la technique par laquelle un rapport sexuel, réversiblement ne peut conduire à l'implantation de l'oeuf (169). Avec la contraception orale, on dispose de quatre domaines d'action stérilisante :

- la formation et la migration des cellules reproductrices mâles ou des cellules reproductrices femelles.

- le processus de la fécondation (transport du sperme et sa capacitation, pénétration du spermatozoïde dans l'ovule).

- le développement initial de l'embryon et son implantation.

Evoquons brièvement les différents produits étudiés (d'après SUTTER 182). NAG.N.C. a obtenu une substance d'origine végétale, extraite du Pisum Sativum, qui réduisait la fécondité du rat.

SANYAL a montré que cette substance grasse, ingérée par le rat, empêche la maturation des spermatozoïdes, et, chez le vieux, provoque une dégénérescence irréversible du tube séminifère. La femelle non-fécondée devient temporairement stérile et, au début de la gestation, il y a résorption du produit de conception.

Le facteur actif est une antivitamine E, (la vitamine E jouant un rôle dans la vitalité du spermatozoïde, la maturation de l'ovule et la nidation). SANYAL a également démontré que le produit actif du pois est la 4-métaxylohydroquinone qui a un effet antagoniste sur l'action de la progestérone, celle-ci étant convertie en prégnandiol. Expérimentée chez la femme, cette substance a empêché la grossesse. Sur 268 couples (les femmes prenant le produit deux fois par mois pendant 825 mois), le taux de grossesse a été réduit de 50 % dans les cas les plus favorables. Le produit n'est pas toxique ; pris en dehors des repas, il provoque des troubles gastriques (douleurs). Il n'a pas d'action sur la formation sanguine, sur la circulation, sur les fonctions rénales. Il n'a pas d'actions abortives ; chez les femmes qui le prennent pendant la grossesse, on ne note pas de dommage pour l'enfant. La restauration de la fertilité est très rapide (182).

Plus récemment SANYAL a étudié la méta-diéthylhydroquinone qui intervient comme anti-oestrogène et anti-progestérone et n'exige pour son application aucun calcul de calendrier. En 1947-48, BEILER et MARTIN étudient un antihémorragique, l'hespéridine sulfonée ou phophorylée qui inhibe la hyaluronidase, donc empêche la pénétration du spermatozoïde dans l'ovule. SIEVE l'expérimente sur 300 couples, à raison de 500 mg/24 heures en 3 à 4 prises ; il stérilise le couple en 6 à 10 jours. La fertilité est restaurée 48 heures après arrêt du traitement. Un extrait de Lithospermum Ruderale ou Grémil inactive les gonadotrophines circulantes et empêchent la maturation de l'ovule (182).

Parmi les antimétabolites, THIERSCH et PHILIPS en 1948 ont étudié l'action de l'acide 4 amino-ptéroyl-glutamique comme antagoniste de l'acide folique : il détruit les embryons des premiers jours chez la souris, le rat et le chien. Même action pour la mercaptopurine, la thioguanine, la chloropurine, la diaminopurine, l'azasérine.

Parmi les produits à activité antizygotique, le MER-25 ou 1-(para 2 diéthylamino-éthoxyléthanol)-1-phényl-2 para anisyléthanol, per os, provoque une rapide dégénérescence de l'ovule dès son passage dans la trompe même si l'oeuf est fécondé. Il bloque les mitoses précoces. A dose excessive, il entraîne des hallucinations.

Les nitrofuranes agissent à un stade intermédiaire de la spermatogénèse. La triethylènemélamine ou TEM, inhibe la spermatogénèse à un stade précoce. A faibles doses, il agit sur les spermatozoïdes dans l'épididyme, car il provoque des troubles embryonnaires des oeufs fécondés.

L'ORF 3858 ou Fenestrel, antizygotique non stéroïde synthétisé par la Fondation de Recherche Ortho, provoque chez le rat, à des doses de 25 mg/kg, la lyse des zygotes lorsque la thérapeutique est instaurée avant le 3e jour de la gestation. Une administration plus tardive déclenche une hémorragie et la résorption de l'embryon subséquente. Chez certains animaux, il se dessine une activité oestrogénique que toutefois l'on ne retrouve pas chez la femme.

L'action anti-implantatoire est réversible. Ce produit semble avoir une avenir important dans le contrôle de la fertilité.

L'absence de spermatogénèse par inhibition hypophysaire peut être obtenue avec l'administration continue de progestatifs de synthèse ou d'oestrogènes :

- mestranol : 0,3 à 0,4 mg/j.
- moréthynodrel : 15 mg/j.
- noréthindrone : 15 mg/j.

Ce procédé conduit à une azoospermie transitoire avec effet-rebond ; il intervient par la chute du taux d'ICSH qu'il provoque. Mais il se produit en même temps une chute du taux de la testostérone avec baisse de libido (182).

L'action contraceptive des associations oestro-progestatives sera développée plus loin.

Un inhibiteur de l'ovulation non stéroïdien, le dithiocarba-moxylhydrazine a été attribué (138 bis) par voie buccale à des femmes après la ménopause à la dose de 300 mg/ par jour : il provoque dans ces circonstances, une diminution de l'excrétion urinaire de gonadotrophines. A la dose de 50 mg par jour, il retarde l'ovulation pendant la durée du traitement chez des femmes qui ont un cycle normal, et il entraîne l'apparition de menstruation par privation d'hormones chez quelques femmes qui approchent de la ménopause. Administré d' une manière cyclique, en association avec un oestrogène, il fait apparaître des menstruations cycliques régulières.

Enfin, l'action contraceptive post-coïtale est obtenue actuellement avec les oestrogènes (169 bis). J.Mc LEAN MORRIS et O. VAN WAGENEN (Yale 1967) ont montré que les oestrogènes en quantités suffisantes administrées à la femme après le coït, peuvent prévenir l'implantation de l'oeuf. Ont été retenus le stilboestrol et l'éthinyl-oestradiol par voie orale. La seule période d'efficacité de ces produits se situe entre la fertilisation et l'implantation, donc pendant 4 à 6 jours en fonction du délai qui aura séparé l'insémination de la visite de la patiente ; les doses quotidiennes de 2,5 mg d'éthinyl-oestradiol semblent efficaces et inoffensives. Le mécanisme d'action est l'accélération du transport de l'ovule dans la trompe.

2°) Classification sommaire des stéroïdes anti-ovulatoires.

La multiplication extraordinaire des produits oestro-progestatifs au cours de ces dix dernières années nécessitera une expérimentation de contrôle de leur activité biologique et une classification que le praticien tout comme le pharmacologue ne pourra pas assurer facilement (67).

La plus importante classification des progestogènes que nous ayons rencontrée est reproduite dans le Handbuch der experimentellen Pharmakologie tome XXII (de la page 804 à la page 968) (67) qui est l'un des ouvrages les plus complets traitant de ces stéroïdes. A ce propos, remarquons que les recherches pharmacologiques sont tellement actives, que même des ouvrages comme celui qui vient d'être cité, sont rapidement dépassés.

Et cette rapide évolution est en partie liée à la forte pression exercée par la puissante industrie pharmaceutique.

Le terme pro-oestrogène est réservé aux substances qui n'ont une influence sur l'utérus et le vagin qu'après passage dans l'organisme. Les substances qui provoquent directement les modifications d'ordre sécrétoire au niveau de l'utérus préparé sont dites gestagènes : celles qui ne provoquent ces modifications qu'après passage sur un autre organe, ou dont l'action directe n'est pas connue sont appelés progestagènes.

Les hormones stéroïdes dérivent probablement toutes du cholestérol (151).

Les gestagènes reproduisent les effets de la progestérone même si l'effet de protection de la gravidité est faible. Les progestagènes ont pour propriété principale de maintenir la grossesse (119).

Les stéroïdes anti-ovulatoires se composent d'un élément oestrogénique :

- soit le 17-éthinyl oestradiol
- soit le mestranol ou 17-éthinyl oestradiol-3-méthyl-ether.

et d'un élément progestatif qui comporte deux groupes :

- les dérivés de la progestérone dont certains sont virilisants ; ils n'ont pas d'effet oestrogène.
- les dérivés de la nortestostérone qui ont une action progestagène, androgène et oestrogène (93).

La progestérone et ses dérivés

1) La progestérone naturelle bien tolérée, sans effet virilisant n'agit sur le tractus génital qu'après préparation oestrogénique. Administrée pendant tout le cycle, elle inhibe l'ovulation.

2) 17α hydroxyprogestérone (qui en est la forme retard) qui a une activité anti-ovulatoire nette.

3) Chlormadinone qui agit sur la glaire cervicale.

4) Prégneninolone, qui ne bloque pas l'ovulation ; il est virilisant pour la femme et le foetus.

5) Les nouveaux dérivés de la progestérone qui sont :

- la 6-déhydroprogestérone qui ne bloque pas l'ovulation
- l'éther énolique cyclopentylique de la progestérone reproduit tous les effets de la progestérone.
- l'acétate de 6α méthyl 17α hydroxy progestérone a une activité anti-ovulatoire nette.

Les dérivés de la nortestostérone sont tous plus ou moins virilisants pour le foetus.

1) Les dérivés de l'oestrénolone comportent :

a) des corps à action progestagène dominante :
. l'éthinyl 17α hydroxy - 13β-oxo-3-oestrone-4
Il a été utilisé aux USA pour traiter 182 grossesses menacées et a provoqué 18 % de virilisations du foetus.

b) des corps à action progestagène, androgène et anabolisante :
. le 17α éthyl-19-nortestostérone
. le 17α méthyl-19-nortestérone

c) des corps à action progestagène et oestrogène dominante :
. la 17 éthinyl 5-6-19 nortestostérone bloque l'ovulation en limitant le spotting qui est le fait des progestatifs purs.

d) association avec la noréthindrone qui inhibe l'ovulation sans trop de spotting.

2) Les dérivés de l'oestrénol, lynoestrol et noréthynodrel, ont une meilleure tolérance digestive (93).

VII. MODE D'ADMINISTRATION

Différentes façons d'administrer les oestro-progestatifs ont été étudiées (171).

- Le progestatif est administré de façon continue (non-stop) au plus tard du 5e jour du cycle : l'aménorrhée dure donc le temps du traitement. Cette technique est préférable pour le post-partum. Le progestagène, le plus souvent associé dans la même préparation à un oestrogène, est donné de façon discontinue du 5e au 25e jour du cycle. Dans les 3 à 5 jours après l'arrêt du traitement survient une hémorragie de privation. L'arrêt du traitement ne doit pas dépasser 7 jours.

- Le progestatif est administré pendant une brève période du 21e au 25e jour, tandis qu'un oestrogène est donné du 5e au 25e jour : cette méthode serait plus physiologique.

- Le progestatif pur à doses filées en administration continue, contrôlerait la fertilité sans bloquer l'ovulation (chlormadinone).

On rapproche de cette technique l'administration de progestagènes injectables à longue action (150 mg d'acétate de médroxy-progestérone tous les 3 mois), ou d'implants de progestatifs enveloppés de silicones. HALLER (65 p. 168) recommande une pause de 2 - 3 mois après 9 mois de prise : au cours de cette pause, la courbe thermique doit être contrôlée afin de vérifier la réversibilité du traitement.

VIII. M O D E D ' A C T I O N

- sur l'hypophyse

- sur l'ovaire

- sur l'utérus

- sur la glaire cervicale

Mode d'action des contraceptifs oraux

L'inhibition chimique de la fécondité s'obtient par :

- l'inhibition de l'ovulation
- la modification de la glaire cervicale
- l'impossibilité de la nidation liée aux modifications de l'endomètre.

L'inhibition de l'ovulation est effective si l'administration du progestatif est précoce ; après le 8e - 9e jour, l'ovulation reste possible. Au 20e jour, le taux faible de prégnandiol démontre l'absence de transformation lutéale. Le taux bas des oestrogènes montre que l'absence d'ovulation est liée à l'inhibition globale de la fonction ovarienne. Les biopsie montrent que les follicules primordiaux restent inchangés. L'association à un oestrogène rend cette inhibition plus précoce.

Cette action se situe au niveau des centres hypothalamiques qui commandent la libération et la sécrétion des gonadostimulines (argument : le taux des gonadostimulines urinaires de femmes ménopausées ou castrées s'abaisse à la normale ou en dessous si elles reçoivent un progestatif). En plus, le traitement provoque une non-réceptivité des ovaires aux gonadostimulines (l'administration successive d'hormones gonatropes extraites d'urines de femmes ménopausées ou HMG et d'hormones gonadotrophine-chorionique permet l'ovulation chez une jeune femme aménorrhéïque, alors que si l'on associe un progestatif, l'ovulation n'est plus possible).

La courbe thermique reste basse jusqu'au 21e jour ; l'endomètre utérin est purement prolifératif et ne devient pas progestatif (123).

La modification de la glaire cervicale a été étudiée isolément, sans inhibition de l'ovulation, par l'emploi de faibles doses de progestatif (chlormadinone) (103). Cette propriété des progestatifs avait déjà été signalée par PINCUS en 1956 (137).

Le type oestrogénique de mucus est éminemment favorable au transport des spermatozoïdes, tandis que le type gestagénique qui lui succède après l'ovulation est imperméable et hostile. Il est pauvre en eau, mais il ne suffit pas de l'hydrater pour lui donner un caractère oestrogénique. Entre les mailles lâches du réseau oestrogénique, on trouve du soluté salin, tandis que le réseau gestagénique est beaucoup plus dense, ce qui contribue à expliquer les difficultés de la fécondation vers la fin du cycle. Les hormones anticonceptionnelles donnent au mucus un caractère gestagénique, ce qui est sans doute une des raisons de leur efficacité. Il semble que les molécules allongées des filaments muqueux entrent en réaction avec la queue des spermatozoïdes et que leurs oscillations communes facilitent la migration. (38)

La glaire cervicale devient plus rare, moins épaisse, sa filance diminue, alors que sa viscosité augmente, le pH s'abaisse de 7,4 à 6,6.

Les variations cycliques des protéines qu'elle contient disparaissent (113). Il résulte de ces modifications une nette diminution de la mobilité et de la pénétration des spermatozoïdes (28).

Les modifications de l'endomètre provoquées par les oestro-progestatifs conduisent à une muqueuse anormale.

Sous l'effet du progestatif seul, l'endomètre s'atrophie après avoir subi des modifications sécretoires moins intenses et inégalement réparties, les glandes n'étant pas augmentées de volume (105).

Au cours du traitement associant oestrogène et progestagène, vers le 6-8e jour, l'endomètre prolifère puis devient sécrétoire (donc aspect 18e jour normal). Le 17e jour, il subit une nette involution et au 24e jour, l'endomètre est inactif.

Le stroma est oedémateux les premiers jours ; au 12e - 15e jour, il subit une transformation prédéciduale, et au 24e jour il prend un aspect dégénératif.

Au cours des cycles suivants, l'aspect sécrétoire est moins marqué et plus transitoire. Après le 3e cycle, l'endomètre reste mince et hypoplasique.

Après arrêt du traitement, certains cas montrent une persistance de ces modifications pendant plusieurs cycles. Au cours d'un traitement séquentiel, pendant la prise de l'oestrogène, on note une prolifération glandulaire intermédiaire ou tardive, avec oedème du stroma. Il y a souvent un certain degré d'hyperplasie.

Pendant la prise du progestatif, il y a un aspect sécrétoire, avec persistance de l'oedème du stroma.

Mais au cours des cycles successifs, il n'y a pas de tendance à l'hypoplasie endométriale.

Ces transformations de l'endomètre le rendent impropre à la nidation (28).

L'examen des frottis montre une atrophie de la muqueuse vaginale avec prédominance de cellules parabasales.

Enfin, une action sur le péristaltisme (qui serait accru) et la sécrétion des trompes a été évoquée.

IX. ACTIVITE PHYSIO-PATHOGENIQUE SUR LES ORGANES DE REPRODUCTION

1°) Axe hypophyse - ovaire

- action sur la fécondité
- action sur la ménopause

2°) Action sur l'utérus

- hémorragies utérines
- cancers et myomes

3°) Action sur le vagin

4°) Action sur la glande mammaire et la lactation

5°) Action sur le foetus

- malformations
- risque génétique

6°) Action sur la grossesse

1°) Axe hypophyse - ovaires

a) Action sur la fécondité ultérieure

La reprise régulière des ovulations, accompagnée d'une augmentation de la fonction lutéale et de la fertilité féminine est un phénomène généralement admis (99). Le taux de fertilité paraît même nettement augmenté si on en juge par le taux de 230 par année femme, comparé avec le chiffre de 63 avant l'utilisation des comprimés (184).

L'effet-rebond a été démontré avec le support de statistiques (205).

Il a été démontré que l'endomètre retrouve toujours, après traitement plus ou moins prolongé, la capacité d'assurer la nidation de l'ovule fécondé de sorte qu'on ne peut pas parler d'une stérilisation par atrophie totale (132).

Si l'on cesse le traitement, le système hypophyso-ovarien se remet à fonctionner normalement (152).

Mais les auteurs du rapport de l'OMS pensent que l'effet-rebond est peut-être lié à une fécondité initiale supérieure à la moyenne (153).

D'autre part, WHITELAW (201) se demande si l'usage prolongé des contraceptifs oraux ne rend pas certaines femmes stériles quelque temps après l'arrêt du traitement par suite d'un blocage de l'hypophyse. Il pose la question de savoir si une telle stérilité ne resterait pas définitive.

LAROCHE (84) évoque également cette possibilité.

De même SHEARMAN (167) rapporte neuf cas de femmes traitées par oestroprogestatif de 3 mois à 3 ans, qui présentèrent après arrêt du traitement des aménorrhées secondaires allant de 12 à 25 mois. La cause semblait en être d'origine hypothalamo-hypophysaire, comme le donnait à penser la réponse positive aux gonadotrophines exogènes.

MULLER évoque le danger de troubles de la fonction ovarienne après usage prolongé de progestagènes (10 ans - 15 ans) et des répercussions sur les enfants conçus par des femmes ayant subi une très longue imprégnation (118).

PLATE (141) a constaté un état de fibrose ovarienne chez trois femmes traitées pendant 12 cycles et plus. Dans la majorité des cas déjà décrits, cette modification est probablement transitoire.

LORRAIN (96) cite un cas d'ovaires polykystiques après 6 mois de noréthynodrel.

b) Action sur la ménopause

Lorsque l'ovulation est inhibée pendant longtemps, par suppression hypophysaire, les ovaires continuent à présenter des follicules en voie de développement. Mais les follicules ne s'accumulent pas en quantité supérieure à ce que l'on trouverait chez la femme normale au même âge (151).

Un courant se dessine actuellement pour créer des cycles artificiels au cours et au décours de la ménopause, avec l'espoir que ce traitement retarderait le processus de vieillissement. Mais le recul et les observations sont encore insuffisants pour juger de cet effet (153).

2°) Action sur l'utérus

a) Les hémorragies perthérapeutiques se distinguent en spotting et en break-through bleeding (172).

Ce sont des hémorragies de privation dûes à la réduction du taux des oestrogènes circulants par blocage de l'activité oestro-sécrétoire des ovaires. Celles qui surviennent plus tard sont dûes à une congestion utérine passive par le traitement. Ces accidents varient en raison inverse du taux d'oestrogène administré (120).

Ces hémorragies peuvent donc survenir à n'importe quel moment et imposent de doubler les doses jusqu'au 24e jour. Elles sont moins fréquentes si on associe des oestrogènes au progestatif (98).

Pour PINCUS, certaines de ces hémorragies sont provoquées par une prise irrégulière du progestatif, l'oubli déclenchant une hémorragie de privation (139).

La fréquence des hémorragies perthérapeutiques varie en moyenne de 3 à 20 % lors du 1er cycle de traitement et de 1 à 6 % sur les cycles ultérieurs.

Les résultats étant très variables d'une étude à l'autre, il est aléatoire de tenter une discrimination entre les différents produits (157).

La survenue de ces saignements provoqués par les oestro-progestatifs peut signaler l'existence d'une lésion organique.

b) L'absence d'hémorragie de privation ne doit pas faire retarder la prise d'une nouvelle série au 6e jour après l'arrêt du traitement.

Le traitement séquentiel entraîne des hémorragies de privation après 2 à 4 jours qui sont courtes, pauvres, de sang foncé (98).

Cet incident rare se rencontre le plus fréquemment avec un contraceptif composé uniquement d'un progestagène, mais le mestranol seul conduit à des ménorragies intermittentes souvent précédées d'aménorrhées (195).

L'impression générale est que cet incident est donc lié au traitement séquentiel, au progestatif seul et aux produits faiblement dosés.

c) Cancer et myomes utérins

L'utilisation prolongée de contraceptifs oraux ne risque-t-elle pas d'entraîner ou de favoriser la survenue de tumeurs utérines ?

Cette question, qui pèse d'un poids certain dans la liberté de leur utilisation, a été soulevée lorsque l'expérimentation animale a montré que les oestrogènes répétés développaient un certain nombre de cancers génitaux (31).

Les oestrogènes ont soit la responsabilité primaire, comme c'est le cas dans les tumeurs hypophysaires, ovariennes et testiculaires de la souris, soit un rôle de facilitation, comme dans certaines tumeurs mammaires. Les oestrogènes sont donc un facteur d'induction de la néoformation, en administration prolongée. Le risque paraît minime en cas d'administration cyclique, associé ou non à des progestagènes (151).

- Action sur l'endomètre :

Les observations recueillies à Porto-Rico, où le cancer du col est fréquent, montrent que les cas de tumeurs détectées parmi les femmes sous contraceptifs oraux sont considérablement plus rares.

Ainsi, une diminution des dysplasies de l'endomètre et des endométrites a été notée. Quand existaient des anaplasies ou des carcinomes cervicaux, l'utilisation des progestagènes ne les modifiait pas (140).

COHEN (31) rapporte que l'étude sur 3 ans (518 années de prescription), faite par COOK, GAMBLE et SATTERWAITE, n'a permis la découverte que de deux cas de cancers (un épithélioma in situ et un cancer invasif). Cette fréquence est comparable à la fréquence attendue.

De même la fréquence des frottis vaginaux anormaux ne dépasse pas la fréquence habituelle et n'augmente pas dans le temps.

TYLER a publié une étude de 11 000 frottis vaginaux en comparant deux groupes de femmes suivant une contraception orale et locale. Les frottis anormaux sont moins fréquents dans le premier groupe que dans le second.

PINCUS suggère la possibilité d'une action préventive des progestatifs au niveau du col (28). On peut admettre que les oestrogènes exogènes supprimant la sécrétion endogène, compensent cette action, mais en laissant la femme dans un état à dominante progestative (184).

Ce mécanisme peut entraîner une diminution de la fréquence des cancers endométriaux.

Cependant RICE - WRAY, qui a étudié en 1965 4 886 biopsies endométriales de femmes traitées pendant 12 cycles, bien qu'il n'ait pas trouvé de cancer, ne peut conclure à l'activité anticancérogénique de la progestérone (156). De même, actuellement les gynécologues qui s'expriment dans le rapport de l'OMS de 1966, évitent de se prononcer sur l'efficacité des contraceptifs oraux dans la prévention du cancer de l'endomètre et estiment que les recherches sur ce point doivent être poursuivies. Ils reconnaissent que les adéno-carcinomes succèdent fréquemment aux états d'hyperplasie glandulo-kystique et oedémateux de l'endomètre.

La relation pathogénique entre l'hyperplasie adénomateuse de l'endomètre résultant d'un excès d'oestrogènes endo ou exogènes et le développement d'un carcinome a été décrite par HERTIG et SOMMERS (69), GUSBERG (64) et KAPLAN ainsi que SPEERT (174).

Les oestro-progestatifs provoquent une atrophie glandulaire de l'endomètre et des modifications du stroma que l'on ne retrouve pas dans un utérus de femme normalement règlée. La régénération de l'endomètre après cessation du traitement n'exclut pas la persistance d'éléments d'endomètre altéré in situ.

- Action sur le myomètre :

On a noté une influence favorable de l'inhibition hormonale de l'ovulation sur certaines formes de fibromatose utérine (132).

PINCUS et WISEMAN n'ont noté aucun changement de volume et de consistance des fibromes chez les femmes soumises à des thérapeutiques variées (31) (Enovid, Orthonovrum, Ovulen), mais GUTTMACHER et EICHNER ont noté une augmentation de volume importante qui rétrocédait rapidement après l'arrêt du traitement (31).

Si l'on discute du rôle des oestro-progestatifs en cure prolongée dans l'apparition des fibromyomes (114), on admet cependant leur effet stimulateur de croissance. Lorsque préexistent des myomes, le traitement peut entraîner une dissociation des différentes tuniques vasculaires de la tumeur par étirement et amincissement des parois des vaisseaux : l'accroissement du myome serait donc le point de départ d'hémorragies de rupture, que des modifications thérapeutiques ne peuvent alors interrompre, mais au contraire favoriser (99).

3°) Manifestations vaginales

On a signalé sous l'effet des contraceptifs oraux, des cas de vaginites spécifiques et non spécifiques.

La proportion de ces vaginites trouvée par WALSCH (198) est importante.

PORTER et LYLE, après avoir éliminé les facteurs prédisposants, ont montré que la contraception orale était l'occasion d'une infection à candida albicans (13 femmes sous noréthynodrol + mestranol). Le mécanisme est superposable à celui de la grossesse : l'abondance du glycogène dans le mucus vaginal, utilisé par les lactobacilles acidoproducteurs, conduit à une baisse du pH. La forme filamenteuse envahissante du candida se développe, car elle pousse mieux dans un milieu à pH 5 que 6 (148).

Enfin, des modifications des organes génitaux proprement dits peuvent se voir : aspect congestif de la vulve et du col qui montre un test à l'iode très positif, une augmentation de volume du corps utérin, des sécrétions exagérées, bref un aspect pseudo-gravide (49).

4°) Action sur la glande mammaire et la lactation

KLEIN et MAYER (81 p. 907 à 921) rappellent (chez l'animal de laboratoire) que la glande mammaire est soumise à un déterminisme hormonal rigoureux, et cette activité sécrétrice et la structure même du parenchyme sont transitoires et fonction de l'état hormonal.

Au cours de la vie embryonnaire, la mise en place du parenchyme glandulaire est commandée par un mécanisme hormonal : l'administration de testostérone à un foetus femelle de souris empêche le développement normal.

La poussée mammaire post-natale avec quelquefois des phénomènes de sécrétion résulte du passage d'oestrogène maternel dans l'organisme foetal.

La croissance allométrique post-pubertaire de la glande est due à l'action de l'oestrogène et porte sur le système canaliculaire. Les structures sécrétrices de la glande apparaissent sous l'effet de la progestérone et se développent pendant la gravidité.

La prolongation d'un état hormonal voisin de celui de la grossesse (soit par administration de progestérone, soit par prolongation expérimentale des corps jaunes par l'oestrogène) empêche l'apparition de la montée laiteuse.

Lorsque le progestatif est donné moins d'une heure après l'accouchement, on peut déjà observer une inhibition de la montée laiteuse (187).

Une expérimentation de PINCUS, relevée dans son ouvrage fondamental sur le contrôle de la fécondité (138) et conduite avec l'Enovid montre que le dosage du produit intervient dans le degré de réduction de la lactation :

Doses mg/jour	Nombre de femmes suivies	% de lactation		
		moins de lait qu'avant	même quantité	plus de lait qu'avant
20	22	77	18	5
10	37	38	57	5
5	84	45	45	10
2,5	34	15	70	15

Par ailleurs, si l'administration est séquentielle et associe un oestrogène, la diminution en quantité et en durée de la lactation est plus importante (120).

MAYER et CANIVENC (81) ont montré qu'à l'inverse, la disparition précoce de l'équilibre hormonal gestatif provoque la sécrétion lactée.

Tant que le parenchyme mammaire est soumis à l'activité de l'association oestrogène progestérone, la prolactine peut exercer son activité excito-sécrétrice (81) : il semble y avoir un antagonisme entre les hormones génitales et la prolactine ; la progestérone semble jouer dans ce phénomène un rôle essentiel.

FERRIN (51) n'a pas constaté d'effet sur la qualité du lait ni sur la croissance des enfants avec l'éthyl-estrénol ou la 6 - méthyl-éthyl-estrénol. Mais BREIBART (18) a cru trouver une action sur le développement du squelette après NORLUTEN. SATTERWAITE et GAMBLE (159) excluent une action sur l'enfant.

PINCUS a montré (136), à partir d'expériences animales avec un norstéroïde radioactif, que ce dernier se retrouvait dans le lait.

Pour PINCUS (138) le passage dans le lait des stéroïdes de synthèse est suggéré par le développement significatif du squelette observé chez cinq enfants sur six dont les mères absorbaient du Pranone ou de la Norlutine et par la gynécomastie chez un petit garçon nourri par une mère traitée par l'Enovid dans un but contraceptif

Action sur le cancer du sein

HERZ (70) : "Les limites sérieuses de nos connaissances sur les effets potentiels à long terme des combinaisons oestro-progestatives, imposent des études chimiques faites dans des conditions parfaitement définies".

Il s'agit actuellement de découvrir les relations qui lient l'activité des oestrogènes aux processus de transformation maligne des tissus.

Tous les processus néoplasiques humains se manifestent après une longue période de développement latent. (une décennie fréquemment).

D'autre part, la plupart des agents provoquant des cancers chez l'homme avaient la même propriété chez l'animal. On admet que la rémission obtenue dans le cancer du sein par l'ovariectomie est liée à la réduction des oestrogènes. L'administration d'oestrogènes aux doses courantes stimule vraisemblablement l'activité du cancer métastatique du sein chez la femme jeune. Au stade latent (qui peut durer plusieurs années), il paraît raisonnable d'envisager une action favorisante de l'oestrogène sur le développement du néoplasme.

Le fait que l'association du cancer mammaire et d'un traitement oestrogénique soit rarement décrite dans les études cliniques des 25 dernières années n'est pas applicable à une population de femmes jeunes ; en effet, outre que les oestrogènes ont un effet favorable sur le cancer du sein de la femme âgée, ces études ont été menées auprès de femmes pré-ménopausiques, ménopausées ou ayant une insuffisance ovarienne.

Par ailleurs, les données épidémiologiques pour apprécier l'incidence des oestrogènes sur le cancer du sein de la femme jeune sont nettement insuffisantes.

WILSON (203) a émis l'hypothèse d'un rôle préventif de ces produits sur les cancers du sein chez la femme âgée. Mais NETTER (124) conseille la vigilance en rapportant qu'une substance lutéale synthétisée récemment, l'éthinérone, s'est révélée génératrice de cancers mammaires chez la chienne : le cancer se développe rapidement, en une année environ.

Pour le moment, il n'existe pas de preuve d'un accroissement de fréquence de ces cancers chez les utilisatrices de contraceptifs oraux (152).

Mais l'aggravation du cancer de la femme jeune par les oestrogènes n'est plus contestée (76).

Il est généralement admis que les tumeurs oestrogénodépendantes sont une contre-indication majeure de la contraception orale.

En conclusion de ce chapitre, rappelons la position prudente de HALLER (67 p. 1158 : "Jusqu'à présent les observations cliniques négatives qui vont à l'encontre d'un accroissement du risque carcinogénétique par les oestro-progestatifs, ne doivent pas faire relâcher la surveillance des femmes qui sont traitées de façon prolongée".

5°) Action sur le foetus

a) Malformations foetales

La différentiation spécifique des voies génitales est régie aussi par des mécanismes hormonaux. Selon KLEIN (81) la présence anormale d'androgène (par exemple dans un syndrôme adréno-génital) peut modifier le phénotype chez un individu du sexe génétique femelle.

Le risque foetal, dans le cas où une fécondation intervient au cours d'une interruption dans la prise des produits ne peut être passé sous silence.

L'alarme a été donnée par les 70 observations de WILKINS recueillies entre 1950 et 1958 (203) ; la fréquence des pseudo-hermaphrodismes avait été multipliée par 6 depuis l'introduction des progestatifs de synthèse. Les formes les plus sévères s'observent non avec les absorptions les plus précoces, mais quand l'imprégnation hormonale se place entre la 6e et la 12e semaine de la gestation. L'effet est de toute façon transitoire. Pour DECOSTA (34) le risque de masculinisation foetale est minime.

Lors d'un colloque avec PINCUS en 1963, KLEIN (101) a posé la question du risque de malformations provoqué par les oestro-progestatifs ainsi que leurs effets sur la santé des enfants qui naissent après une période de contraception orale.

A cette époque (en dehors des cas de pseudo-hermaphrodisme observés par WILKINS avec l'éthistérone), PINCUS n'avait observé aucune anomalie, en particulier, aucun trouble du développement des organes sexuels.

Une observation de DUBOWITZ fait état de malformations uro-génitales chez une fille, après prise à la 4e semaine de la grossesse pendant 3 jours, d'une association éthistérone-oestradiol (41). On sait que le sinus uro-génital se développe dans le sens mâle et les canaux de Wolff régressent incomplètement sous l'effet des androgènes (83) chez le foetus femelle.

Une importante question se pose actuellement, celle du risque d'atteinte chromosomique. Dès 1965, HALLER (65 p. 166) recommande la prudence dans l'appréciation du risque génétique. Il rappelle que de nombreux médecins, pour cette raison, préfèrent réserver la prescription des oestro-progestatifs aux femmes qui ne désirent plus d'enfants.

b) Risque génétique

Récemment, CARR (25) en 1967 a attiré l'attention sur le fait que les substances anticonceptionnelles pouvaient ne pas être sans danger pour le patrimoine héréditaire de l'homme. Ayant effectué une étude de caryotype sur 9 produits d'avortements survenus chez des femmes soumises à un traitement anticonceptionnel (la majorité était traitée durant 11 à 30 mois et avait interrompu pendant 2 à 4 mois). CARR a constaté que deux seulement des foetus avaient un caryotype normal. Sur les sept autres, deux avaient un caryotype 45 X et 5 étaient des polyploïdes (4 triploïdes et 1 mosaïque héxaploïde). Cette fréquence d'anomalies chromosomiques est de 4 fois celle attendue dans la population générale.

Cette hypothèse que le traitement par oestro-progestatifs est responsable d'altérations chromosomiques est confirmée par une étude de HETHERINGTON et de RICE-WRAY qui semble démontrer un excès d'avortement chez les femmes enceintes après le traitement anticonceptionnel (71).

Par ailleurs, l'éclosion des tares chromosomiques serait d'autant plus probable que l'âge de la mère s'élève ; et les contraceptifs ont pour effet d'étaler les naissances dans le temps (188).

6°) Action sur la grossesse

Le nombre de maladies gravidiques, de dystocies, de césariennes ne semble pas modifié par un traitement oestro-progestatif antérieur (28).

Administré à la fin de la grossesse, l'acétate de médroxyprogestérone s'est montré sans effet sur la durée de la grossesse et l'évolution du travail (19).

X. ACTIVITE PHYSIO-PATHOGENIQUE SUR LES GLANDES ENDOCRINES

1°) Action sur la fonction surrénalienne

2°) Action sur la fonction thyroïdienne

3°) Action sur le métabolisme hydro-carboné

4°) Action sur le métabolisme lipidique

5°) Action sur la tension artérielle

Un traitement cyclique et à long terme par l'association oestroprogestative ne paraît pas entraîner des altérations sévères dans la structure et la fonction des systèmes endocriniens.

Toutes les altérations sont transitoires et la condition normale est rapidement restaurée après l'arrêt du traitement. L'utilisation de ces comprimés n'implique pas de risques pour les glandes productives d'hormones ou les centres régulateurs (88).

1°) Action sur la fonction surrénalienne

On a soupçonné les inhibiteurs de l'ovulation de freiner les sécretions corticosurrénales.

La réponse du cortex surrénal à l'ACTH n'est pas modifiée, selon PINCUS, par l'administration prolongée de noréthynodrel (31).

Selon MOREL (114), la dépression fonctionnelle du cortex surrénalien est inconstante et variable avec les doses et les produits utilisés. Elle a cependant été prouvée par la baisse de l'élimination urinaire des 17 céto et 17 hydroxycorticoïdes. L'administration d'Enovid serait responsable d'une baisse de 50 % des stéroïdes urinaires (196).

L'oestrogène augmente la teneur du plasma en globuline fixant les corticoïdes (transcortine), ce qui entraine un accroissement du taux du cortisol total. Mais aucun signe clinique d'hypercorticisme n'a été mis en évidence. Certaines substances progestatives possédant le groupement 17 alphahydroxy sont transformées in vivo en composés ayant une activité corticoïde qui inhibent le fonctionnement surrénalien, sans que l'on note de signes cliniques d'insuffisance (152).

Une diminution de l'excrétion urinaire plus marquée pour les 17 céto que pour les 17 hydroxycorticoïdes a été révélée par STARUP (176). Il note par ailleurs une chute des gonadotrophines à des taux indosables. Les modifications peuvent être liées à une libération d'ACTH. Cependant, comme la réponse à l'ACTH exogène est normale, un trouble du métabolisme des corticoïdes a été envisagé.

2°) Action sur la fonction thyroïdienne

Tout comme pendant la gestation, la teneur du sang en iode protéique est parfois accrue chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Il semble qu'il s'agisse surtout d'un accroissement de la capacité de liaison de l'hormone thyroïdienne avec les protéines, sans influence sur le reste de la fonction thyroïdienne et réversible (177).

L'accroissement de la forme liée (donc inactive) de l'hormone se produit sans augmentation de l'hormone libre. De la même façon, les oestrogènes interfèrent avec le test fonctionnel thyroïdien basé sur la prise de tri-iodothyronine radioactive (21). Dans ces conditions, les résultats du test peuvent aller dans le sens d'une hypothyroïdie. Il semble que l'oestrogène soit responsable de cette perturbation du taux de l'iode protéique.

Après traitement contraceptif prolongé, le retour à un taux normal peut prendre au moins six mois.

3°) Action sur le métabolisme hydro-carboné

L'action sur la glyco-régulation des oestro-progestatifs a montré qu'ils avaient un rôle révélateur du diabète comparable à la gestation (153).

La prise de contraceptifs abaisserait la tolérance au glucose surtout chez des femmes appartenant à des familles diabétiques.

Selon PINCUS, le phénomène ne dépasserait pas celui qu'on observe d'habitude au cours de la grossesse.

WYNN et DOAR (208) ont étudié le métabolisme des hydrates de carbone dans un groupe de 105 femmes traitées par contraceptifs oraux. Des anomalies de la glycorégulation ont été notées dans 18 % des cas au cours de l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée par voie orale et dans 15 % des cas au test de tolérance au glucose par voie intra-veineuse.

Le taux des N.E.F.A. (acides gras plasmatiques non estérifiés) à jeun était élevé et leur chute après administration de glucose était retardée. La modification la plus frappante qui fut constatée, était une augmentation du taux des pyruvates sanguins à jeun et un accroissement plus marqué des pyruvates à la suite de l'administration de glucose, fait qui survenait chez environ 20 % des femme du groupe testé. Ces anomalies sont identiques à celles rencontrées au cours du diabète stéroïdien.

Pour tenter d'élucider cette action, SPELLACY, CARLSON et SCHADE (175) se sont intéressés au taux de l'hormone de croissance humaine, chez les femmes normales, le taux étant mesuré au cours d'une hypoglycémie thérapeutique, avant et après traitement de trois mois par oestro-progestatifs. L'hypoglycémie a été induite par l'insuline chez 26 volontaires. Cette étude a permis de mettre en évidence une élévation du taux plasmatique de l'hormone de croissance après le traitement par contraceptifs oraux.

Les études récentes ont montré qu'on voyait apparaître sous l'influence de ces drogues, des perturbations de la tolérance glucidique avec élévation du taux du glucose sanguin et même l'élévation de l'insulinémie. Il était déjà connu que les oestrogènes exogènes pouvaient déterminer une élévation de l'hormone de croissance à jeun ; or l'hormone de croissance a une action diabètogène classique et les contraceptifs oraux sont à base d'oestrogènes. L'étude faite par les auteurs leur a permis de montrer une élévation significative des taux d'hormone de croissance à jeun, même lors d'une hypoglycémie moins profonde, et comme la libération de l'hormone de croissance est en rapport avec l'hypoglycémie, il se peut que les oestrogènes des produits contraceptifs provoquent une élévation de l'hormone de croissance circulante ; celle-ci peut agir comme antagoniste de l'insuline et par conséquent élever la glycémie ; elle peut aussi provoquer une résistance à l'hypoglycémie induite par l'insuline, ce que les auteurs ont vérifié.

4°) Action sur le métabolisme lipidique

Le rôle de l'hyperlipidémie dans l'apparition des accidents thrombo-emboliques survenant au cours de traitements oestro-progestatifs a été évoqué par MERKLEN (110) et DE GENNES (55). GRAVIER (63) note une augmentation significative des lipides sanguins essentiellement en ce qui concerne les lipoprotéines de faible densité.

COHEN (30) a constaté un abaissement du taux de cholestérol et des béta-lipo-protéines.

Chez 8 femmes de 18 à 37 ans prenant de l'Anovlar, le taux des lipides sériques au bout d'un an était manifestement augmenté (au cours de la grossesse, on note surtout une hyperglycéridémie) (3).

WYYN (209) dans un groupe de 102 femmes sous contraceptifs oraux, observe une élévation du taux des triglycérides, de la cholestérolémie, des lipoprotéines de faible et de très basse densité.

DE GENNES (58) rapporte un cas de thrombose de la carotide interne chez une jeune femme de 27 ans (après un seul cycle de contraceptif) au troisième mois du post-partum) et qui présentait une hyperlipidémie familiale (Cette observation portait à 50 le nombre d'accidents vasculaires cérébraux). Parmi les 400 femmes chez lesquelles l'auteur a dépisté une hyperlipidémie, il n'a jamais rencontré d'accident vasculaire cérébral avant 30 ans. Il considère l'hyperlipidémie comme une contre-indication à la médication oestro-progestative.

5°) Action sur la tension artérielle

WOODS (206) a publié six cas d'hypertension artérielle apparue chez des femmes âgées de 27 à 43 ans prenant des oestro-progestatifs. Les examens ayant précédé la prise de la pilule avaient montré qu'elles étaient toutes normotendues. L'HTA fut découverte parfois dès la fin du premier mois de l'usage contraceptif. Les tensions étaient alors comprises entre 180/120 et 230/140 mm de Hg. Elles s'accompagnaient de prise pondérale (qui dans un cas a atteint plus de 8 Kg en deux ans) et en général d'oedèmes sus-malléolaires.

Les examens complémentaires étaient normaux. La biopsie rénale avait montré une fois des lésions de glomérulo-néphrite.

Le traitement de ces hypertensions par les moyens habituels était inopérant. Par contre, la suppression des oestro-progestatifs a constamment ramené la tension artérielle aux valeurs normales.

Plusieurs mécanismes ont pu être invoqués pour expliquer cette action (206).

Les hormones oestro-progestatives augmentent l'activité de la rénine plasmatique ; en même temps, la production d'aldostérone est accrue, ce qui entraîne une rétention hydrosodée.

MALGOUYAT (100) a également contrôlé plusieurs cas d'H.T.A. liés à la contraception.

Une sensibilisation des muscles lisses à l'angiotensine a aussi été évoquée.

Il convient donc de surveiller les femmes ayant des antécédents d'hypertension artérielle ou de glomérulonéphrite.

XI. ACTIVITE PHYSIO-PATHOGENIQUE SUR LES AUTRES FONCTIONS DE L'ORGANISME

1°) Action sur le système vasculaire et sanguin

- action sur le sang et la coagulation
- accidents thrombo-emboliques
- action sur les veines

2°) Action sur le foie

- action sur la fonction hépatique
- accidents hépatiques

3°) Action sur la peau et les phanères

4°) Action neuro-psychiâtrique

5°) Incidents subjectifs

6°) Action sur l'appareil urinaire

7°) Action sur le squelette et la polyarthrite chronique évolutive

1°) Action sur le système vasculaire et sanguin

a) Action sur les facteurs de coagulation sanguine

Une relation entre la dose du progestatif utilisé et les éventuelles modifications des facteurs de la coagulation semble exister (8). Empruntons à l'importante étude de GRASSET le résumé des travaux concernant l'action des oestrogènes sur la coagulation (62) (les progestogènes n'étant pas en cause).

Dans le cycle normal, les variations du fibrinogène, de la pro-fibrinolysine et de l'antifibrinolysine suivent nettement la courbe du taux des oestrogènes (190). Dans le cycle anovulatoire avec surcharge oestrogénique, les variations sont plus accusées et anarchiques, surtout pour le fibrinogène. Chez la femme ovariectomisée, ces variations ne se font pas. Il y a antagonisme entre les deux hormones femelles : l'oestradiol augmente l'activité du facteur V et (173) à un degré moindre, les facteurs VII et II, pendant la phase proliférative ; la progestérone freine cette activité pendant la phase sécrétrice (68).

Au moment de la menstruation, il y a une baisse des substances accélératrices de la coagulation (89). Le nombre des plaquettes croît nettement avec le clocher oestrogènique de l'ovulation et décroît après (134). Le taux de la prothrombine suivrait exactement les variations du taux des oestrogènes (54).

Chez la femme hyperfolliculinique, certains accidents hémorragiques ont été signalés en phase pré-menstruelle (hémorragies viscérales et rétiniennes (82).

Au cours du traitement du cancer de la prostate par les oestrogènes à fortes doses, les accidents hémorragiques sont exceptionnels (57).

Certains maladies de la crase sanguine, hémophilie maladie de Willebrand (189) et certaines hémorragies observées en O.R.L., en stomatologie, bénéficient nettement d'un traitement par les oestrogènes sulfo-conjugués.

La plupart des auteurs dénient aux norstéroïdes employés seuls, sauf au noréthynodrel, toute action sur la crase sanguine. L'administration de noréthynodrel-mestranol provoque une augmentation de la prothrombine par augmentation nette du facteur antihémophilique A et de la proconvertine (44).

Ils agissent également par augmentation du facteur Stuart et du fibrinogène (149). Si l'association est donnée de 5 à 18 mois, l'augmentation du fibrinogène est de 32,4 % (2).

L'augmentation du fibrinogène, des fibrinolysines et anti-fibrinolysines pourrait être obtenue tant avec l'association qu'avec le noréthynodrel seul (135).

LUDWIG (97) en étudiant l'acétate de noréthystérone avec l'éthinyl-oestradiol constate sur des femmes traitées pendant 2 mois : le facteur II subit une élévation très rapide et qui se maintient (alors que normalement il revient à la normale après l'ovulation) ; le facteur VII (4) ou proconvertine (186) augmente pendant toute la durée de la prise puis revient à la normale ; le facteur V ou proaccélerine maintient son taux à la limite supérieure de la normale ; la fibrinolysine ou plasminogène subit une chute plus précoce que normalement, la thrombo-élastographie ne varie pas.

Mais certains auteurs n'ont pas retrouvé de modification de la crase sanguine sous oestro-progestatifs.

C'est le cas des experts de la FDA (Food ant Drug Administration) qui, chez 11 femmes prenant du noréthynodrel-mestranol, n'ont pas observé de modification du facteur VII de la prothrombine. Il leur a été impossible d'affirmer tout comme d'exclure une possibilité d'action de cette association sur la coagulation (150).

La FDA a publié en 1966 (67) p. 1156) de nouvelles statistiques qui ne permettent pas encore d'établir de relation précise entre les thrombo-embolies et les contraceptifs oraux : mais le comité conclut que si les contraceptifs agissent dans ce sens, c'est selon une fréquence relativement faible par rapport au nombre des utilisatrices.

Cependant GRASSET soulève dans son article un certain nombre de critiques qui limitent la valeur de ce rapport de la FDA (62).

La comparaison avec les modifications gravidiques de la crase sanguine montre que l'association noréthynodrel-mestranol réalise un véritable état de pseudo-gestation.

En effet, chez la femme enceinte, les hématologues de la FDA admettent que les facteurs VII, X, XI, XII, le fibrinogène et les plaquettes sont augmentés de manière significative ; le facteur II et certaines fibrinolysines sont augmentés aussi, mais de façon moindre. Le facteur V n'est pas modifié ; les variations des facteurs IX et XI sont discutées. L'état puerpéral s'accompagne donc d'une hypercoagulabilité qui explique la fréquence des accidents thrombo-emboliques.

Il y a un parallélisme frappant entre les modifications de la coagulation observées durant la grossesse et celle réalisée par l'administration de noréthynodrel (22).

En conclusion, les oestrogènes ne sont pas sans action sur la coagulation, surtout le noréthynodrel-mestranol ; les autres associations qui ont une proportion d'oestrogène plus réduite sont très rarement retrouvées dans l'étiologie des accidents thrombo-emboliques, sauf si elles sont prises de façon prolongée. La plupart des auteurs eux-mêmes font remarquer qu'il n'y a aucune relation proportionnelle obligatoire entre les modifications de la crase sanguine et la thrombose (62). Dans le même sens, HALLER (67 p. 1147) estime que le rôle des oestro-progestatifs dans la formation des thrombo-embolies ne peut pas actuellement être affirmée avec certitude.

Ce chapitre de l'action sur la coagulation des progestatifs est l'un des plus complexes, et par là des plus controversés, mais aussi des plus importants car il introduit un risque mortel.

b) Accidents thrombo-emboliques

Depuis longtemps ont été signalées des possibilités d'accidents thrombo-emboliques. GRASSET (62), à l'occasion d'un cas personnel particulièrement démonstratif, a fait une étude complète des cas mondiaux.

L'historique qu'il retrace de ces accidents remonte au cas signalé par JORDAN en 1961. Cette description avait été suivie de 20 autres cas en Angleterre. En 1963, la Food and Drug Administration confie une enquête à WRIGHT. Ce comité (207) étudie 350 cas et ne retient pas les cas mortels. Il rappelle que les accidents thrombo-emboliques se produisent 4 à 6 fois plus fréquemment dans la période qui suit immédiatement l'accouchement que pendant la phase gravidique. Les 12 cas mortels qui sont retenus sont comparés statistiquement à la population générale. Après évaluation du taux d'utilisation des contraceptifs et comparaison des cas avec les morts parmi les femmes non enceintes, le comité conclut qu'il y a une fréquence d'accidents mortels de 12,1 par million sous contraceptif, contre 9,4 par million dans la population générale.

Cet écart n'étant pas jugé significatif, "la responsabilité des oestro-progestatifs ne devrait pas être considérée comme établie, ni comme exclue".

Le comité reconnaît la nécessité et l'urgence d'une enquête plus approfondie.

L'incertitude qui naissait de ce rapport n'a pas empêché la consommation de stéroïdes d'augmenter.

A noter aussi que de nombreux auteurs interprètent les conclusions du rapport de la FDA comme une démonstration de l'innocuité des oestro-progestatifs.

Mais depuis, GRASSET remarque que les publications de ces accidents s'accroissent régulièrement.

Il rapporte le cas d'une femme de 44 ans ayant fait une phlébite à l'âge de 24 ans, et qui répétait des thrombo-embolies pulmonaires à chaque prise intempestive de noréthynodrel. Ce type d'accident amène une critique du rapport de la FDA qui ne considère que les cas mortels (les décès observés à PORTO-RICO par LANGER n'ayant pas été rapportés).

On comptait en 1966 21 cas mortels dans la littérature.

Les accidents observés ont des aspects variés :

- infarctus pulmonaire unilatéral : 7 cas
  bilatéral : 2 cas
  dont 5 cas mortels.
- embolie pulmonaire unilatérale : 7 cas
  bilatérale : 3 cas

Ces manifestations sont souvent associées à une phlégmatia alba dollens ou à une thrombose pelvienne.

Les manifestations artérielles récemment décrites intéressent des territoires multiples et variés :

- 3 cas de malades atteints d'un défaut septal congénital, qui sous oestro-progestatif, ont présenté une obstruction vasculaire progressive augmentant la résistance pulmonaire de façon telle que toute intervention chirurgicale devenait inopérante (19).

- les thromboses des artères cérébrales :
  . 2 cas décrits chez la jeune fille (210) qui présente rarement ce genre d'accident sans cause évidente.
  . 1 cas de 46 ans (179) sous ovulène pendant 6 mois
  . 1 cas sans séquelles.
  . 1 cas de thrombose de la carotide externe (127)
  ILLIS (75) cite 18 cas d'occlusion artérielle cérébrale depuis l'introduction des contraceptifs, dont 4 se sont manifestés quelques semaines après la prise de poids, et dont 2 avaient des antécédents d'occlusion artérielle réversible du post-partum.

- 1 cas de thrombose de l'artère vertébrale mortel (46)

- HAZARD (66) rapporte le cas de thrombose de l'artère mésentérique supérieure décrit par REED et COON et l'occlusion artérielle d'un membre inférieur de SCHATZ.

- les thromboses coronariennes sont rarement associées isolément à un traitement progestatif (95). WATSON considère que les 24 cas de thromboses coronaires chez les jeunes femmes enceintes représentent une faible part des accidents thrombo-emboliques de la grossesse.

. NEVIN (127) signale 3 cas de thromboses coronariennes
. NAYSMITH en décrit 1 cas.

Les thrombo-phlébites sont signalées beaucoup plus fréquemment (29) et le rôle des contraceptifs oraux dans leur genèse est moins discuté (131).

Outre les modifications des facteurs de la coagulation, des modifications vasculaires ont été évoquées (77).

WALLOIS (197) a vu chez sept malades traités par oestrogènes au cours d'accidents variqueux, l'apparition de 5 phlébites.

GRASSET évoque l'allure clinique de ces manifestations qui peuvent être massives ou plus discrètes ; les antécédents vasculaires sont moins fréquents qu'on ne le pensait, ce qui n'exclut pas la contre-indication absolue lorsqu'ils existent.

L'évolution peut être catalysmique ou insidieuse, s'arrêtant avec la cessation du traitement.

Leur survenue se situe le plus souvent après 2 à 3 mois du traitement. La gravité n'est pas proportionnelle à la durée de la prise. C'est l'action des oestrogènes associés au progestatif qui est en cause.

L'association la plus souvent décrite est : noréthynodrel + éthinyl-oestradiol ou 3 méthyl-ether-éthinyl-oestradiol.

En conclusion, le risque thrombo-embolique n'est pas négligeable lorsqu'un oestrogène est associé ; il peut constituer un important élément d'appoint.

Ces associations ne doivent pas être données sans de fréquentes interruptions. Ce sont les produits les plus actifs du point de vue contraceptif qui sont les plus dangereux.

Signalons que les oestro-progestatifs avaient été utilisés dans le traitement de l'hémophilie, de la déficience en thromboplastine et de la maladie de Willebrand (SINASI de l'Ecole de Médecine d'ANKARA).

Mais c'est tout au plus un traitement d'appoint pour accélérer la résorption des hémarthroses chez le jeune garçon où l'oestrogène provoque d'ailleurs une féminisation (154).

c) Action sur la vitesse de sédimentation

Une cause d'erreur de l'interprétation de la VS a été mise en évidence par BURTON (24).

Il a pratiqué cet examen chez 42 jeunes femmes en bonne santé qui prenaient des contraceptifs oraux.

La moyenne des résultats est significativement plus élevée chez les femmes sous oestro-progestatifs : 45 % d'entre elles avaient une VS nettement au-dessus de la normale.

D'où une indication qui peut limiter les examens complémentaires inutiles chez une femme en bonne santé.

2°) Action sur le foie

a) Action sur la fonction hépatique

La prise d'oestro-progestatifs a été mise en rapport avec l'apparition d'un certain nombre d'ictères par cholostase intra-hépatique.

Ces manifestations rappellent les ictères qui apparaissent chez la femme en fin de gestation (33).

L'importance des perturbations (rétention de Bromo-sulfone-phtaléine) est liée à la dose du progestagène administrée (1).

La plupart des auteurs semblent d'accord sur la rapidité du retour à la normale des fonctions hépatiques perturbées après cessation du traitement.

Le retentissement sur les tests de floculation (thymol et céphaline-cholestérol notamment) n'a pas été mis en évidence (2 cas sous Validan rapportés par EISALO (47), 6 cas sous noréthynodrel-mestranol rapportés par BAKKE (5)).

Le taux de bilirubine et la phosphatase alcaline sont rarement perturbés de façon significative : sur 36 cas traités par Lyndiol et Lynoestrénol, BORGLIN ne cite aucune modification de ces examens (16), de même pour SWYER (185) qui étudie 12 cas pendant 41 à 73 cycles.

Par contre les observations, où l'on note une élévation en général modérée des transaminases SGPT (transaminases glutamino-pyruviques), sont plus fréquentes :

EISALO (47) en cite 7 cas sur 39 femmes sous Lyndiol et 2 cas sous Validan sur 45 femmes, BORGLIN (16) 4 cas sur 36 femmes (avec un maximum de 430 unités) ; parmi les femmes ménopausées observées par BAKKE (5), une patiente avait 1900 unités de transaminases ; pour EISALO (47), les 7 femmes ménopausées sous Lyndiol présentaient une augmentation des transaminases. SWYER (185) n'observe qu'un cas (avec 38 unités) sur 12 femmes traitées.

La constatation d'un léger retard à l'élimination de la BSP a été souvent observée.

Selon TYLER (191), l'association noréthindrone-mestranol est responsable d'une rétention de BSP dans 21 % des cas, et selon LARSSON-COHN (87) dans 42 % des cas pour cette association.

Outre que l'arrêt du traitement entraîne une rapide normalisation de ce test, il semble que l'administration prolongée de l'oestro-progestatif s'accompagne également d'une atténuation de la rétention de BSP (155).

LARSSON-COHN a montré l'iconographie hépatique d'un cas avec atteinte hépato-cellulaire associée à la rétention intra-hépatique (85).

b) Accidents hépatiques

Les dérivés de la testostérone dans laquelle un groupe alkyl est substitué sur le carbone 17, peuvent donner des ictères.

Les contraceptifs hormonaux appartiennent à ce groupe chimique. Il n'est donc pas étonnant que des ictères aient été décrits chez les femmes utilisant ces produits.

La symptomatologie de la phase pré-ictérique peut évoquer l'ictère viral avec son trépied : épisode fébrile, arthralgies, prurit (13).

Une étude de LARSSON-COHN (86), menée auprès de 699 femmes de 16 à 43 ans prenant des contraceptifs pendant 3 520 mois, a montré des altérations biologiques dans 24 % des cas. Avec le Lyndiol, l'augmentation des transaminases atteint 39 % des cas.

Une étude d'EISALO (47) chez 109 femmes de 17 à 52 ans montre également une proportion de 29 % d'altérations biologiques, bien qu'il n'y ait aucun précédent hépatique (ces cas se groupent en Finlande).

Une relation a été observée entre le degré de rétention de BSP et la dose du progestagène administré (1).

Les images histologiques obtenues par LARSSON (178) (2 cas rapportés en 1965) montraient une cholostase intra-hépatique et de discrets dommages cellulaires. Cliniquement, les ictères étaient bénins (traitement par noréthindrone-mestranol) et guérissaient en quelques semaines après l'arrêt de la médication. EISENSTADT (48) signale des granulations ferriques dans un cas d'ictère rétentionnel. Il semble que l'association oestro-progestative soit plus nocive pour le foie que le progestagène seul, surtout s'il s'agit d'un traitement de longue durée (17).

S'il semble que les oestro-progestatifs peuvent réellement altérer le foie, c'est en général de façon passagère (23). Tout comme l'ictère gravidique récurrent, ces ictères sont habituellement bénins (73).

Les modifications histologiques observées en clinique ont été retrouvées expérimentalement par l'administration de fortes doses d'oestro-progestatifs à des rats (152).

La plupart des auteurs s'accordent à considérer les antécédents hépatiques comme une contre-indication à l'usage des oestro-progestatifs : épisodes d'ictère ou de prurit gravidiques récidivants (116), certains troubles héréditaires des fonctions excrétrices du foie (syndrôme de Dubin-Johnson, syndrôme de ROTOR).

Deux observations de syndrôme de BUDD-CHIARI mortels chez des jeunes femmes prenant des contraceptifs oraux ont été rapportées par CLUBB (29).

La première concernait une femme de 24 ans chez laquelle s'est installée progressivement une ascite après 4 mois de traitement. Diverses investigations ont permis de démontrer la thrombose des veines sus-hépatiques. L'oblitération d'une artère du membre inférieur droit est également signalée. L'autopsie a montré qu'il s'agissait d'une maladie thrombosante diffuse.

Les atteintes fonctionnelles hépatiques provoquées par les oestro-progestatifs semblent également modifier le métabolisme des porphyrines (133).

L'augmentation de l'excrétion urinaire de coproporphyrine I se produit au cours de l'ictère rétentionnel ; le mécanisme qui provoque l'augmentation de l'acide delta-amino-lévulinique n'est pas connu.

Le groupe scientifique de l'OMS (151) met les accidents hépatiques sur le compte d'une réaction de type anaphylactique. De toute façon, l'utilisation prolongée d'agents oestro-progestatifs n'altère pas de façon permanente les résultats des épreuves habituelles de la fonction hepatique, lorsqu'il n'existait pas d'antécédents.

3°) Action sur la peau et les phanères

L'administration prolongée de médication contraceptive est responsable dans certains cas de manifestations dermatologiques, soit du fait de l'action du complexe hypophyso-gonadique dans l'étiologie de certaines dermatoses, soit en raison de manifestations allergiques ; lorsqu'il s'agit de manifestations allergiques, elles sont réversibles après cessation du traitement. Mais elles peuvent être le point de départ de polysensibilisations.

Ces accidents allergiques sont essentiellement les érythème, urticaire, oedème de Quincke, érythème polymorphe, eczéma, prurit vulvaire, crise d'asthme.

Ces accidents peuvent être évités en pratiquant des tests épi-cutanés (108).

D'autres manifestations dermatologiques peuvent persister ou laisser des traces, ce sont l'acné, la séborrhée, l'érythrose faciale, la couperose rosacée, l'hypertrichose, les modifications du panicule adipeux, les ongles cassants et l'alopécie.

L'alopécie séborrhéique, de 1951 à 1966, a triplé puis quintuplé chez la femme, alors qu'elle est restée inchangée chez l'homme. La chute des cheveux apparue du 4e au 11e cycle après le début de la prise d'anticonceptionnels s'est parfois aggravée à partir du 8e et 9e cycle. VALLINGS en signale également 3 cas (192). L'acné comédonienne pustuleuse prédomine au front, au bord externe des joues, au menton sous-maxillaire, chez des femmes en général agitées, insatisfaites, instables, émotives. Ces lésions apparaissent après le 3e mois de traitement.

L'hypertrichose est associée à l'acné et à la séborrhée (109).

Une diminution nette de la sécrétion sébacée par le noréthynodrel et le mestranol semble montrer que cette action est due principalement à l'oestrogène ; d'où l'intérêt des produits à action plus oestrogénique que progestatif pour un traitement sur un terrain acnéique (180). Avec la chlormadinone, on a noté sur 35 cas d'acné et de séborrhée traités, 22 guérisons complètes, 9 améliorations et 4 échecs (26).

Le chloasma se manifeste chez 23 - 24 % des femmes traitées. Il réalise des taches de pigmentation en plages sur le visage surtout, imitant le "masque de grossesse". Il ne semble pas aussi facilement réversible que celui de la gestation et peut persister de façon définitive.

Le chloasma survient surtout au cours de traitements massifs et prolongés pour des affections gynécologiques, mais aussi au cours des traitements discontinus à doses modérées.

Il est important d'être averti de l'éventualité de ces complications dermatologiques car l'arrêt de la thérapeutique hormonale peut suffire à obtenir leur régression et évitera aussi de longs traitements.

4°) Accidents neuro-psychiâtriques

a) Les Migraines

Les femmes sujettes aux migraines sont souvent libérées de ces accès au cours de la grossesse. D'où l'utilisation des oestro-progestatifs qui donnent des pourcentages de guérison de 51 à 83 %. Il est paradoxal de constater que l'un des effets secondaires de nombreuses compositions contraceptives contenant des oestrogènes soit une céphalée de type vasculaire, qui prend même parfois l'aspect d' une migraine vraie.

La fréquence de ces céphalées varie d'un produit à l'autre et semble être plus marquée les jours où le contraceptif n'est pas administré.

En passant d'un contraceptif donné à un contraceptif contenant moins de progestagènes, il y avait une nette tendance à la diminution de l'intensité des accès et parfois même, on a pu constater leur disparition complète. Les auteurs estiment que l'administration intermittente de progestagènes surtout à fortes doses, peut aggraver une migraine préexistante et peut déclencher des accès migraineux chez des patientes qui présentent une prédisposition constitutionnelle à cette maladie (202). KIRCHHOFF décèle 3 % de céphalées parmi 2 433 patientes traitées pendant 14 000 cycles (79).

b) Altération de l'EEG

Une étude menée sur 32 femmes indique que les anomalies du tracé EEG ne sont pas causées par la médication contraceptive, mais préexistent à elle. Elles semblent révéler une migraine latente, mais sont déclenchées par le contraceptif (200).

NETTER (98) pense que les norstéroïdes se comportent comme des stimulants du système nerveux central et risquent de décompenser une comitialité jusque là contrôlée par le traitement. Il a observé deux fois la survenue de crises pseudo-comitiales d'allure hystérique.

c) Troubles psychiques

Les troubles nerveux semblent indépendants du terrain névrotique : on observe sous contraception, un état second chez les hystériques, une dépersonnalisation délirante, une frigidité qui ne semble provoquée par un effet psychotrope direct que parce que l'amour sans risque a perdu son attrait. MICHEL-WOLFROM observe que 16 % des femmes qui demandent des conseils de contraception, élèvent des objections systématiques contre toutes les méthodes : ce sont les hystériques, indisciplinées, négligentes ou passives ; les névrosées n'ont foi qu'en une seule méthode, l'avortement provoqué à répétition (112).

d) En milieu psychiâtrique

Le médicament anticonceptionnel est mieux vécu par la malade qu'en clientèle privée pour ce qui est des effets d'intolérance. Chez les schizophrènes anciennes fortement régressées, souvent aménorrhéïques, la réapparition des règles est une poussée dangereuse et inquiétante vers la génitalité et comme une interdiction à régresser vers des stades prégénitaux primitifs et asexués.

Chez les schizophrènes plus récentes qui vivent leur aménorrhée comme un trouble profond de leur schéma corporel et de leur identité, la réapparition des règles est vécue avec la satisfaction d'une influence bénéfique et structurante d'une bonne relation mère-fille.

Chez les névrosées du niveau oedipien se manifeste l'inquiétude de voir leur génitalité modifiée par une action extérieure ressentie comme dangereuse (castration), ou au contraire, la satisfaction de se sentir soutenue et protégée par une aide extérieure bénéfique les aidant à mieux assumer le contrôle de leur génitalité.

Dans un cas, l'absence du risque de grossesse avait entraîné le sentiment de conservation du pénis (40).

5°) Incidents subjectifs

Si les statistiques concernant les effets subjectifs sont difficiles à comparer, c'est que selon HALLER (67 p. 1141) de nombreux facteurs interviennent dans leur interprétation :

- différence ethnique des groupes de sujets traités, climat et modes de vie ; variantes endocrinologiques.
- différence de dosage des médicaments utilisés qui doivent être de teneur constante et stable en produit actif.
- façon de prévenir les sujets traités de la possibilité d'incidents secondaires.

- intensité avec laquelle la femme surveille la survenue des incidents.
- méthode d'enregistrement des questions qui sont plus ou moins standardisées.
- qualification des enquêteurs
- origine urbaine ou rurale des populations et niveau socio-culturel.

Les expériences de PORTO-RICO menées sur 550 femmes de 16 à 46 ans, mariées et ayant au moins 2 enfants font état d'incidents liés à la contraception orale, et qui sont actuellement reconnus par tous les auteurs (145). Ces effets déplaisants sont responsables de 25 % des abandons du produit. Les saignements de contacts observés sont liés au fait que le produit provoque chez un certain nombre de femmes une érosion du col. Résumons ces effets dans le tableau suivant :

Symptômes liés à l'usage du noréthynodrel	Augmentation en %	Diminution en %
Appareil génital		
menstrues	6	43
douleurs menstruelles	11	17
autres symptômes menstruels	28	1
hémorragies intermenstruelles	20	0
douleurs pelviennes	12	3
décharges vaginales	9	4
saignement de contact	5	0
libido	7	11
Appareil gastro-intestinal		
nausées	45	2
vomissements	17	1
gastralgies	24	1
appétit	12	15
poids	20	16

Système nerveux		
Céphalées	28	2
vertiges étourdissements	29	1
Peau		
pigmentation	8	0

Une autre expérimentation rapportée par FERIN (52) montre la fréquence de ces incidents :

Groupe I :

Lynestrenol continu 5 mg par jour. Trois cent six patientes, 4 150 mois de traitement. Durée maximale du traitement à ce jour : 7 ans.

Groupe II :

Lynestrenol 5 mg + Mestranol 0,15 mg en cure de 20 jours espacées de 7 à 10 jours. Cent soixante huit patientes, 1 591 cycles. Durée maximale du traitement à ce jour : 6 ans et demi.

Groupe III :

Lynestrenol 2,5 mg + Mestranol 0,075 mg en cures de 20 ou de 21 jours, espacées de 7 à 10 jours. Soixante dix neuf patientes 712 cycles.

Groupe IV :

Traitement séquentiel.
A. - Mestranol 0,08 mg pendant 15 jours, puis Mestranol 0,08 mg associé à l'acétate de Chlormadinone 2 mg pendant 5 jours : 64 patientes et 269 cycles.
B. - Mestranol 0,1 mg pendant 14 jours, puis Mestranol 0,1 mg associé à l'acétate de Chlormadinone 1,5 mg pendant 7 jours : 59 patientes et 250 cycles.
C. - Mestranol 0,08 mg pendant 14 jours, puis Mestranol 0,075 mg associé au Lynestrenol 2,5 mg pendant 8 jours : 39 patientes et 116 cycles.

	GROUPES 1	2	3	4
Nervosité et agressivité	23,0 %	4,7 %	10,2 %	--
Frigidité	15,0 %	2,3 %	1,4 %	--
Stimulation de l'appétit	18,0 %	17,0 %	12,6 %	--
Nausées (transitoires)	--	11,0 %	7,0 %	12,7 %
Ballonement abdominal	7,8 %	3,0 %	--	--
Gain pondéral supérieur à 2 Kg	24,0 %	22,0 %	12,0 %	--
Transpiration	20,0 %	4,0 %	1,4 %	--
Vapeurs	6,0 %	1,7 %	2,4 %	--
Céphalées	0,9 %	4,7 %	2,9 %	2,4 %
Crampes aux membres inférieurs	--	1,2 %	--	--
Mastopathie (souvent transitoire)	2,6 %	21,0 %	11,0 %	16,0 %
Augmentation du flux menstruel	--	--	--	12,0 %
Réduction du flux menstruel	--	44,0 %	44,0 %	--

Ces effets, quoique secondaires et souvent transitoires, sont intéressants à connaître du fait de leur fréquence.

L'augmentation du poids est très fréquente : elle est liée à la rétention hydrosaline, à l'activité anabolisante des dérivés de la nortestostérone (120) ; en outre les stéroïdes peuvent agir sur le métabolisme lipidique et hydrocarboné ; enfin, la composante psychique peut agir dans le même sens.

Cette prise de poids est en général de 2 à 3 Kg au cours des premiers cycles (98).

Il semble qu'avec les oestro-progestatifs faiblement dosés, les variations de poids sont moins évidentes (160) ; de même avec la méthode séquentielle (61).

Ces prises de poids sont en général réversibles avec l'arrêt du traitement.

Quand les femmes au départ ont un poids normal, les modifications pondérales sont très faibles. Mais en cas d'obésité simple ou spongieuse, il est indispensable d'associer au traitement un régime hypocalorique. La fréquence de cet inconvénient peut atteindre 40 % des femmes au cours des six premiers cyles (14).

Troubles digestifs fonctionnels :
Nausées, gastralgies, vomissements, douleurs épigastriques violentes se rencontrent plus fréquemment avec la prise d'un oestrogène. Ils entraînent souvent l'arrêt du traitement. Les femmes psychiquement équilibrées s'en plaignant moins souvent le facteur psychologique a été mis en cause (attitude non rationnelle et résistante (98) inconsciente à la contraception). Cette intolérance digestive a été rapprochée de celle du début de la grossesse (120).

Les progestagènes exerceraient une influence parésiante sur la musculature lisse, notamment au niveau de l'intestin : cette action combinée à une action identique sur la musculature striée de la paroi abdominale expliquerait le ballonnement abdominal fréquemment rencontré (52).

Ces troubles régressent en général après quelques mois de traitement et sont réduits lorsque la pilule est prise le soir.

La congestion mammaire avec sensation de tension douloureuse, comme au cours de la phase pré-menstruelle, s'observe dans 0 à 27 % des cas, et est due à l'oestrogène (153).

Les variations en plus ou en moins de la libido semblent équivalentes et font intervenir des dispositions psychiques antérieures à la prise du médicament.

Pour MEARS (106), la libido est influencée dans 10 % des cas environ.

Enfin, PALMER (130) rappelle quelques inconvénients psychiques des norstéroïdes comme le caractère franchement obsédant de la préoccupation contraceptive ou les troubles nerveux liés à l'absorption de l'oestro-progestatif : état dépressif avec désintérêt et dérèglement de l'humeur, irritabilité permanente et parfois frigidité.

Enfin, VOKAER, par la pratique des placebo, a montré que les troubles d'intolérance sont le plus souvent d'origine psychique (194).

D'une façon globale, pour MEARS, les dosages les plus faibles sont suceptibles de donner le minimum d'effets secondaires (107).

6°) Action sur l'appareil urinaire

MARSHALL (102) a constaté deux cas de dilatation urétérale au cours d'un traitement par Ortho-novum (une femme de 26 ans traitée pendant 14 mois, une femme de 37 ans traitée pendant 1 an). Une urographie faite avant traitement ne montrait pas de dilatation. Celle-ci disparaît après arrêt du traitement. L'auteur pense que c'est le progestagène qui est en cause.

Selon MULLER (121, il faut être prudent dans la prescription des oestro-progestatifs chez les femmes ayant présenté des antécédents néphropatiques, de même d'ailleurs que chez celles ayant eu des infections urinaires.

7°) Action sur la croissance du squelette

De nombreux endocrinologistes pensent que les oestrogènes peuvent accélérer la soudure des épiphyses. L'administration de ces composés à des jeunes fille avant la puberté pourrait donc avoir pour conséquence une réduction de la taille définitive.

Cependant, la production d'oestrogènes endogènes étant déjà assez importante chez l'adolescente pubère, il est plus probable que les gestagènes oraux puissent avoir des effets décelables sur le développement du squelette (152)

Oestro-progestatifs et Hyperostose intracrânienne

L'étude expérimentale d'un anticonceptionnel renfermant du noréthynodrel et du mestranol, administré à des souris AKR thymomectomisées, mâles et femelle, a montré qu'il provoquait, dans une proportion de 80 %, des ostéomes intra-crâniens. En pratique, tous les animaux vivant plus de 16 mois développaient de telles lésions. RUDALLI et Coll. rapprochent ces ostéomes provoqués des hyperostoses frontales internes du syndrôme de Morgagni (158).

Action sur la polyarthrite chronique évolutive

SCHUMACHER (165) a noté que le test de la protéine C réactive était positif chez 58 % des femmes utilisant des oestro-progestatifs alors que ce test n'était décelable que chez 5 % des femmes témoins.

GILBERT (58) a utilisé l'Enovid pour traiter 13 femmes atteintes de PCE et chez lesquelles le traitement habituel était inefficace. 4 des malades ont été améliorées, 2 furent nettement aggravées ; il constate également que l'administration d'oestro-progestatifs permettait de réduire la dose de corticoïde associé (de 50 %). Dans deux cas, des épanchements irréductibles avaient diminué sous Enovid et repris après son arrêt. Il note au passage qu'une des femmes avait perdu sa pilosité axillaire.

XII. INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

En dehors de la contraception au sens strict, les oestro-progestatifs peuvent être un moyen très efficace pour éviter les grossesses qui seraient contre-indiquées temporairement par prudence. Enumérons-les brièvement (GOLDRACH 60) :

- certaines tuberculoses, dont les formes rapidement évolutives et celles résistant au traitement.
- les cardiopathies, dont les valvulopathies mal supportées, la maladie d'Osler, le syndrôme de Meadows et le syndrôme de Marfan.
- HTA permanente.
- les hémopathies malignes.
- les néphropathies : toxémies récidivantes, néphrectomie.
- les antécédents d'interventions gynécologiques ou obstétricales : césarienne, myomectomies étendues, cure de fistules vaginales hautes et de prolapsus.
- les avortements spontanés à répétition, la môle hydatiforme afin de permettre le dépistage du chorio-épithélioma (FERIN), les césariennes à répétition.
- les cancers du sein, du cerveau (astrocytome), car le traitement anticancéreux entraîne la mort du foetus (RAVINA).
- certains cas de diabète graves , certains sulfamides (carbutamide, tolbutamide) étant à l'origine de malformations expérimentales.
- la lithiase biliaire avant l'intervention.
- l'ictère gravidique récidivant.

- certaines infections : syphilis, paludisme (avant traitement).
- névrites optiques rétrobulbaires récidivantes, otospongiose, quand l'évolution est accélérée par la grossesse.
- syndrômes neuro-psychiâtriques : épilepsie, sclérose en plaques, myasthénie, psychoses graves, (la ciesiphobie, la frigidité liée à la peur d'une grossesse indésirée).
- malformations foetales antérieures (iso immunisation Rhésus).
- conditions physiologiques défavorables : l'âge.
- multiparité : la mortalité maternelle est 4 fois plus élevée à partir du 5e enfant ; un délai de 1 an entre un accouchement et une nouvelle conception est un minimum souhaitable.
- la maladie de Basedow.

Nous constatons que de nombreuses contre-indications de la grossesse sont en même temps des contre-indications des oestro-progestatifs, ce qui peut constituer un danger.

Il existe également un certain nombre de contre-indications sociales de la grossesse :
- de mauvaises conditions familiales, de logement ou de travail sont un facteur de prématurité (LACOMME) ; de même, l'illégitimité de la situation de la mère augmente la mortalité des enfants illégitimes.
- la surpopulation et la famine.
- les exigences modernes du planning familial qui promet aux jeunes couples d'avoir les enfants souhaités dans les conditions les meilleures.

Les contre-indications de la contraceptions par oestro-progestatifs découlent des incidents et accidents que ces agents provoquent (10):

- antécédents ou signes de névrose grave, comitialité.
- antécédents thrombo-emboliques, varices importantes des membres inférieurs.
- antécédents récents d'ictère ou épreuves hépatiques perturbées.
- symptomatologie de porphyrie aiguë.
- présence de fibromes utérins volumineux.
- antécédents ou signes de cancer du sein ou des organes génitaux.
- diabète ou pré-diabète.

SIMON cite quelques contre-indications formelles (172)

- l'indiscipline, la bêtise, l'insouciance qui conduisent à des irrégularités dans la prise du médicament.

Une contre-indication temporaire est la lactation.

Notons qu'il ne faut pas prolonger les périodes de contraception au delà de 4 années consécutives.

Enfin, parmi les affections rares, les anomalies héréditaires ou acquises des fonctions excrétrices du foie : syndrôme de Dubin-Johson, syndrôme de Rotor sont cités par RAVINA (153).

Certains contraceptifs comme le Lyndiol ou l'Enidrel ne devraient plus être prescrits en raison de leur fort dosage. HALLER (67) vient récemment de conseiller la prudence dans le traitement oestro-progestatif à titre anticonceptionnel.

Il estime nécessaire (une fois qu'un traitement par gestagène est entrepris) d'avoir la possibilité de suivre cliniquement et par un bilan para-clinique périodique la femme traitée ; dans le même esprit, il recommande de ne pas délivrer d'ordonnance qui soit renouvelable après trois mois. Enfin, il faut insister sur la recherche d'antécédents personnels et familiaux.

XIII. CONCLUSIONS

La limitation des naissances suscite à l'heure actuelle (1968) des problèmes qui pèsent sur la collectivité par des incidences diverses, et qui sont portés à la connaissance de l'opinion publique par des informations de valeur très inégale et parfois contestables. Elle est devenue un enjeu politique et un objet de préoccupations dans les religions, les morales des différentes couches sociales et les législations de divers pays.

Il en résulte depuis quelques années, que le médecin praticien est de plus en plus sollicité pour la mise en route de procédés de contraception, pour des motifs divers de la limitation des naissances. Parmi ces procédés, celui qui semble jouir de la plus grande faveur auprès des patientes et aussi dans le milieu médical, est la contraception orale par l'emploi de substances généralement stéroïdes dont le nombre a considérablement grossi à la suite d'une production industrialisée et qu'on peut désigner sous le terme commode, sinon exact, de gestagènes.

La prescription thérapeutique de ces substances a déjà quitté le domaine du spécialiste pour entrer dans l'activité journalière de la médecine générale. Or, les gestagènes sont des agents pharmacodynamiques extrêmement puissants et aux activités diverses ; et le praticien devrait être averti des répercussions que ces substances exercent sur les divers systèmes et fonctions de l'organisme humain.

Le présent travail est le résultat d'une enquête que nous avons voulu faire pour notre propre instruction et elle a été menée grâce à des lectures de niveaux différents : la presse, la réclame des firmes pharmaceutiques, les publications médicales, les monographies sur la contraception, les traités de pharmacologie dont les tomes volumineux consacrent dès à présent les travaux réalisés sur les gestagènes.

Nous avons placé en tête de notre étude une esquisse de l'historique, des aspects démographiques dans le monde et en France, des aspects psychologiques et des motivations, ainsi que la position actuelle de l'ordre des médecins concernant la contraception et plus particulièrement les méthodes orales. Après de brèves indications sur la classification des modalités d'administration, nous avons analysé sommairement leur mode d'action sur l'axe hypophyso-génital. La partie la plus importante de notre étude porte sur les activités physiopathogéniques des gestagènes actifs par voie orale. Nous considérons tout d'abord leurs répercussions sur les organes de la reproduction, sur les régulations hypophysaires de l'ovaire et sur l'ovaire lui-même, sur l'utérus, le vagin, la glande mammaire et la lactation. Enfin des recherches récentes ont suscité l'alarme concernant l'action tératologique des gestagènes oraux sur le foetus et ses annexes. Dans un autre chapitre a été passé en revue le rôle physiopathogénique des gestagènes oraux sur les diverses fonctions endocrines, sur le métabolisme et la tension artérielle.

Le rôle pathogène des gestatifs oraux dans la genèse d'un certain nombre de symptômes a été suspecté à de nombreuses reprises et précisé dans un certain nombre de cas : actions sur le système vasculaire, sur le sang, la coagulation, la genèse d'accidents thrombo-emboliques et sur les veines. De plus a été signalé le rôle pathogénique sur les fonctions hépatiques et dans le domaine des affections cutanées. Les gestagènes jouent un rôle dans les symptômes neuropsychiatriques et suscitent des incidents subjectifs variés. Leur action est probable sur l'appareil urinaire, sur la croissance du squelette et dans la polyarthrite chronique évolutive.

Le tableau qui apparaît est à la fois multiforme et impressionnant. Les résultats rapportés par les différents auteurs sont loin d'être concordants. Le plus souvent, le rôle physiopathogénique n'a pas été établi de façon absolue et convaincante, mais n'a pas pu être exclu de façon certaine.

Le médecin praticien se trouve donc devant un certain nombre d'obligations. Lorsqu'il institue un traitement par contraceptifs oraux, il doit être parfaitement conscient qu'il va administrer des substances généralement purissimes, puisque synthétiques, dont les effets dépassent l'action sur la sphère génitale et suscitent des répercussions dans les autres systèmes fonctionnels qui sont indésirables et,

à la limite, dangereuses. Par l'emploi de plus en plus propagé des contraceptifs stéroïdiens, il va donc apparaître tout un groupe de nouveaux tableaux cliniques suscités par la thérapeutique. Dorénavant, le praticien devra toujours s'informer si une patiente a pris à un moment donné des contraceptifs oraux. Dès le début d'un traitement aux gestagènes, une surveillance périodique, avec des examens adéquats, devra être pratiquée. L'introduction des contraceptifs oraux donne un aspect nouveau à un certain nombre d'actes de la pratique journalière qui nécessite l'information du médecin et, dans une certaine mesure, des patientes.

VU
STRASBOURG, le 21/11/1968
LE PRESIDENT DE THESE

signé Marc KLEIN

VU ET APPROUVE
STRASBOURG, le 21/11/1968
LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE

signé Jean CLAVERT.

B I B L I O G R A P H I E

1. ALLAN J.S. TYLER E.T.
Biochimical findings in long term oral contraceptive usage Liver function studies.
Fertil. Steril jan-fév. 1967
18 p. 112-123.

2. AMUNDSON-PILGERAM
Observation d'une relation entre le métabolisme des stéroïdes et la concentration du plasma en fibrinogène.
Cité par Grasset cf 62
Thromb. Diath. Haemorrh.
1964 n° 5 p. 400 - 405

3. AURELL M. GRAMER K. RYBO G.
Serum lipides and lipoproteines during long term administration
Lancet 1966 - I - 7432
p. 291 - 3

4. BAINES G.F
Cerebro-vascular accidents and oral contraception
Brit. Med. J. 1965 - I N° 5428
p. 189

5. BAKKE J.L.
Hepatic impairment during intake of contraceptive pills : observation in post-menopausal women.
Brit. Medic Journal 1965 N°I
p. 631 - 632

6. BARUK H.
Précis de Psychiatrie 1950 p. 435 Cf 9.

7. BASTIDE H. et GIRAUD A.
Population 1966 21e année n° I
p. 24

8. BELLER F.K. PORGES RF
Blood coagulation and fibrinolytic enzyme during cyclic and continuons application of progestational agents.
Amer J. Obst. Gynec. 1967
97 - 4 - p. 448 - 459.

9. BERGUES H. ARIES Ph.
HELINE HENRY L. ; R.P. Michel RIQUET ; SAUVY A. ; SUTTER J.
La prévention des naissances
dans la famille. Les origines dans les temps modernes.
Travaux et documents de l'INED cahier n° 35
PUF 1960 Paris - vol. de 391 pages

10. BLACQUE - BELAIR M. et A.
La contraception 1966 - p. 46
vol. de 199 pages
Editeur : Maloine. Paris.

10 bis Idem
Page 114

11. Idem
Page 174

12. Idem
Page 175 - 189

13. BLANC P.M.
Les progestatifs sont-ils ictérigènes ?
La vie médicale 1966 N° 10

14. BOCKNER V.
Essais cliniques de longue durée avec l'Anovlar
Méd. J. Australia 1963 - 50
I/22 p. 809

15. BONAPARTE M.
La Sexualité de la femme 1951
p. 104
Cf 9

16. BORGLIN N.E.
Oral contraceptives and liver damage.
Brit. Med. Journal 1961 n° I
p. 1289 - 1290

17. BORGLIN M.E.
Oral contraception and liver damage
Brit. Med Journal 1965 - I - 5445
p. 1289 - 90

18. BREIBART J. BONGIOVANNI AM,
EBERLEIN W.R.
Progestins and skeletal maturation.
New Engl. J. Med 1963 - 268
p. 255

19. BRENNER W.E. HENDRICKS CH.
Effect of medroxyprogesterone acetate upon the duration and characteristrics of human gestation and labor.
Amer. J. Obstet. Gynec. 1962
83 - p. 1094 - 8

20. The pill and thrombosis
(leading articles)
Brit. Med J. 1964 - 2 N° 5417
p. 1089

21. Oral contraceptive and test of thyroid fumction
Brit. Med. J 24 décembre 1966
p. 1545

22. BRODSKY
Effet de la grossesse ou d'un progestagène sur la coagulation sanguine mesurée à l'aide du thrombotest.
Cité par Grasset cf 62
Obstetr. and Gynec. 1964
p. 213 - 277

23. BROHULT J. WESTGREN A.
Liver damage and oral contraceptive
Lancet 25 déc. 1965 - 2 - 7426
p. 1344

24. BURTON J.L.
Effect of oral contraceptives on erythrocyte sedimentation rate in healthy young women.
Brit. Medic J. 22.7.1967
p. 214 - 5

25. CARR H.D.
Chromosomes after oral contraception
Lancet 1967 - 2 p. 830

26. CHANIAL G.
Oestro-progestatifs, acné et séborrhée féminine
Lyon Médical 4 sept. 1966
216 p. 400 - 402

27. CHAUCHARD P.
Une Morale des Médicaments 1966
Bibl. Arthème Fayard Paris - vol. de 205 pages

28. CHEVALLIER G.
Mode d'action et effets biologiques des stéroïdes inhibiteurs de l'ovulation.
Presse Médic. 1967 N° 75
p. 533

29. CLUBB A.W. ROTHWELL R.L. JACKSON
Budd-Chiari syndrome after oral contraceptives
Brit. Med. J. 27.1.1968 - I - N° 5586
p. 252

30. COHEN W.D. ROBINSON R.W. HIGANO N.
Circulation 1961 N° 24
p. 1087

31. COHEN J.
Bilan des effets biologiques et cliniques des inhibiteurs utilisés en administration prolongée aux Etats-Unis.
La Revue de Médecine Nov. 1965 p. 1001

32. La contraception : risques, inconvénients et facteurs d'échec des diverses méthodes (colloque de la Société Nationale pour l'Etude de la Stérilité et de la Fécondité - Paris 1963) Vol. de 244 pages.
Masson édit. Paris.

33. CULLBERG G. LUNDSTROM R. STEWRAM V.
Jaundince during treatment with an oral contraceptive
Brit. Med. Journal 1965 N° I
p. 695 - 697.

34. DECOSTA E J.
Those deceptive contraceptives
JAMA 1962 - 181 - 2 p. 122 - 5

35. DE GUCHTENEERE
Pathologie de l'anticonception 1932
p. 194 - 196
Cf 9

36. DE MUYLDER E.
Action favorable de la maternité sur l'équilibre biologique et psychique de la femme
Caritas Catholica 1954 N° 10
p. 33
Cf 9

37. DEVERELL C.
Population 1966 21e année n° 6
p. 1215 - 1221

38. Stérilité et fertilité
Documents Geigy 1967 - p.6
(Bâle)

39. DÖRING GK
Emfängnis - Verhütung 1966
Ein Leitfaden für Ärtze und Studenten
Thieme Edit. Stuttgart 1966

40. DUBOR M.FABRE - TISSOT J.
Maniement d'un progestatif de synthèse en milieu psychiâtrique
Journal Médecine de Lyon oct. 1966 N° 1106
p. 1379 - 84

41. DUBOWITZ V.
Virilization and malformation of a female enfant
Lancet 1965 - I - p. 317

42. DUYCKAERTZ F
Introduction au livre de Schwartz O : La Psychologie Sexuelle 1952
p. 17 - Cf 9

43 DUMAS A.
La limitation des naissances
Document Midy 1966 N° 63
p. 37

44. EGEBERG O OWREN P.A.
Oral contraception au blood coagulability
Brit. Med. Jour. jan. 26 - 1963
p. 220 - 221

45. EGEBERG O.
OWREN P.A. QUICK A.V.
Controverse entre Egeberg O, Owren P.A. et Quick A.V.
Brit. med. J. 26 janv. p. 220)
16 mars p. 744)
11 mai p.1283) 1963
15 juin p.1604)

46. EHTISHAMUDDIN
Vertebral artery thrombosis and oral contraceptives.
Brit. med. J. avril 1965 - 5439
p. 921 - 922

47. EISALO A. JARVINEN P.A. LUNKKAINEN T.
Liver function test during in take of contraceptive in pre-menopausal women.
Brit. med. J. mai 1965 N°1
p. 1416

48. EISENSTADT H.B.
Abnormal liver-function and synthetic oestrogen
JAMA 1965 - 194 N° 8
p. 933

49. ERLANDE G. MARRIQ P.
Les progestatifs oraux
Marseille Méd. 1964 N° 101
p. 345

50. Family Planning and Population Programs
A rewiew of world developments. Proceedings of the International Conference on Family Planning Program Geneva, august 1965 B. Berelson.
The University of Chigago Press. Chicago and London 1966
Vol. de 848 pages.

51. FERIN J. CHARLES J. et ROMMELART G.
Ovarian inhibition during lactation.
Inter. J. Fertil Janv. Mar. 1964 - 9 43-3

52. FERIN J.
Risques et incovénients des médications ovariostatiques.
Méd. et Hygiène 17 mai 1967 N° 780
p. 5[illegible]

53. FOREL O.
L'Accord des sexes 1953 p. 126
Cf 9

54. FUKAS ADRIANOS
Influence des hormones sexuelles et antéhypophysaires sur le taux de prothrombine de la femme en période génitale (cité par Grasset Cf 62)
Gynaecologia 1952 N° 2

55. de GENNES J.L., MAUNAUD B. TRUFFERT J.
Thrombose de la carotide sous traitement par les stéroïdes anovulatoires en post-partum chez une femme avec hyperlipidémie.
Soc. méd. Hosp. Paris 16.6.1967

56 de GENNES J.L., MAUNAUD B., SACKS M., TRUFFERT J.
Thrombose de la carotide interne après un seul cycle de contraceptifs oraux au troisième mois du post-partum chez une femme de 27 ans présentant une hyperlipidémie familiale.
Société Médic. des Hôp. Paris 1967
118 N° 10 p. 899 - 917

57 GILBERT et Coll.
Purpura thrombocytopénique au cours du cancer de la prostate traité par les oestrogènes de synthèse.
Sang 1952 n° 23
p. 541 - 546

58. GILBERT M. ROTSTEIN J. CUNNINGHAM C. ESTRIN I. DAVIDSON A. PINCUS G.
Norethynodrel with mestranol in treatment of rhumatoïd arthritis
JAMA 1964 - 190 N° 3 p. 235

59. GIRARD A. et ZÜCKER E.
Population : 1967 22e année p. 401 - 454
INED

60. GOLDRACH Ch.
Les contre-indications médicales de la grossesse
Immex mars 1966 - 260 p. 5

61. GOLDZIEHER JW et Coll.
New oral contraception séquential oestrogen and progestin
Am J. Obst. Gyn. 1964 - 90 - 3 - p. 404 - II

62. GRASSET J.
Accidents thrombo-emboliques au cours du traitement par l'association progestagène oestrogène (réf +++).
Semaine thérapeutique 1966 42 - I p. 22-35

63. GRAVIER et Coll.
Lipidémie et contraceptifs oraux
Lancet : 5.11.66 N° I - p. 291

64. GUSBERG S.B. KAPLAN Ah
Precursors of corpus cancer
Amer J. Obst. Gynec. 1963 - 86 p. 662

65. HALLER J. 1968
Ovulationshemmung durch Hormone (ref +++) 2e edition
Thieme Editeur Stuttgart

66. HAZARD J. MODAT J.
Infarctus pulmonaire et contraception
Semaine des Hôpitaux 26 mars 1967 N° 15 p. 991 - 993

67. HEFFTER - HEUBNER
Handbuch der experimentellen Pharmakologie
Die Gestagene tome XXII/1 par :
Damosch L., Gibian H., Heller J., Junkmann K., Kling G., Kraemer M., Langecker H., Neumann F., Ufer J., Unger R.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New-York 1968
1 vol. 1178 p.

68. HENGSTMANN et Coll.
Influence des hormones sexuelles femelles sur le facteur de coagulation.
Cité par Grasset Cf 62
Deutches Arch. Klin. Med. 1959 N° 205 p. 561 - 572

69. HERTIG A.T. SOMMERS S.C.
Genesis of Endometrial Carcinoma
Cancer 1949 2 p. 946 - 956

70. HERTZ R. BAILAR J.C.
Estrogen Progestogen Combinqtions for contraception
JAMA nov 1966 vol. 198/9 - p. 136 - 141

71. HETHERINGTON R.J.
Chromosomes after oral contraception
Lancet 1967 - 2 - p. 896

72. Histoire de la Science sous la Direction de M. DAUMAS 1957
La démographie par Sauvy A. p. 1610
Encyclopédie de la Pléiade

73. HOLZBACH R.T. SANDERS J.H.
Recurrent intrahepatic cholestasis of pregnancy
JAMA 1965 - 193 N° 6
p. 542 - 4

74. Human Fertility and Population Problems
Proceedings of the Seminar Sponsered by the American Academy of Art and Sciences with the Support of the Ford Foundation by Roy O Greep. Schenkmann, Cambridge USA.

75. ILLIS L. et Coll.
Oral contraceptives and cerebral arterial occlusion
Brit. Med. J. 1965 - 5471 p. 1164 - 1166

76. JURET P.
L'hormonothérapie médicamenteuse dans le traitement du cancer du sein
La Revue du Praticien 1er oct. 1968
XVIII N°25 p. 3567

77. KAHN-NATHAN J.
Indications et risques médicaux des méthodes modernes de contraception.
Entretiens de Bichat Médecine 1966 p. 187 - 192

78. KANTNER J.F. et KISER C.V.
Social and Psychological factors affecting fertility 1954
N° I p. 69 à 103 Cf 9

79. KIRCHHOFF
Communiqué du Pr KIRCHHOFF
15e semaine thérapeutique de Karlsruhe du 3.9.1963

80. KLEIN M.M.
Le corps jaune de grossesse
Recherches histologiques et physiologiques
Thèse de Médecine 1934 Strasbourg

81. KLEIN M. MAYER G.
La reproduction.
In.Physiologie Kayser Ch., Tome III, p. 689 - 969
Edit. Médic. Flammarion Paris 1963

82. KLOTZ, CAEN, DURLACH
Hémorragie viscérale des hyperfolliculinies
Sem. Hôp. Paris 1955 N° 3 p. 3444 - 3449

83. LAPLANE R. GEORGES-JANET L.
Le risque foetal des traitements endocriniens.
Presse Médicale 6 avr. 1968 - 76 N° 17 p. 785

84. LAROCHE C.L. NENNA A.
Les nouveaux progestatifs de synthèse. Appréciation de leur effet sur la fécondité féminine.
Revue du Praticien 1963 - 13 p. 2247

85. LARSSON - COHN V. STENRAM V.
Jaundice during treatment with oral contraceptive agents. Report of two cases
Jama 1965 - 193 - 6 - p. 422 - 426

86. LARSSON - COHN V.
Transaminase activity during oral contraceptive therapy
Act. Obst. Gynec. Scandin. 1966 - 45 - p. 196

87. LARSSON - COHN V.
The two sulfo-bromophtalein retention-test and the transaminase activity during oral contraceptive therapy.
Amer J. Obst. Gynec. 1967 - 98 p. 188 - 193

88. LAURITZEN C.
On endocrine effects of oral contraceptives
Acta Endocrin. Copenhague 1967 N° 56
Supplément n° 124 p. 87 - 100

89. LAVERGNE-FIEHRER
Cycle génital et coagulation sanguine.
Paris médical 1951 p. 376 - 380

90. LEACH R.B. MARGULIS R.R.
Inhibition of adrenocortical responsiveness during progestin therapy
Amer. J. Obstet. Gynec. jul. 1965 - 92 p. 762 - 5

91. LE CORMIER P.
Limitation des naissances et conscience chrétienne 1950
p. 161 Cf 9

92. LESTAPIS (le Père Stanislas de) JS
La limitation des Naissances Paris SPES 1960 n° 8 (22,5/14 vol. de 329 pages.

93. LEVY HENRY-SUCHET J.
Utilisation pratique des nouveaux progestagènes.
Presse Médicale 15 juin 1965 N° 73 p. 1747 - 50.

94. LIFE
Un rapport international : la Régulation des Naissances 1967

95. LLOYD G.
Oral contraceptives and coronary thrombosis
Brit. Med. J. 1965 - I - N° 5434 p. 587 - 588

96. LORRAIN J.
Ovaires polykystiques à la suite d'un traitement au noréthynodrel
Union Médic. Canada sept. 1966

97. LUDWIG
Journées de gynécologie de Bavière, d'Autriche et de Suisse 1963.
Contrôle de l'hémostase au cours de l'inhibition de l'ovulation par des associations d'oestrogènes et de progestagènes.
Cité par Grasset Cf 62
Gynaecologia

98. LUMBROSO P. ALBEAUX-FERNET M. NETTER A. PEQUIGNOT H.
Problèmes posés par les progestatifs de synthèse dans le contrôle de la fécondité.
Presse Médicale 1965 N° 73 p. 3007

99. MAGNIER P.
Etude clinique et thérapeutique d'une association éthinyl-nortestostérone et d'éthinyl-oestradiol.
Gynécologie pratique Tome XIX N° I de 1968 p. 33

100. MALGOUYAT R.
La régulation des naissances par les méthodes mécano-chimiques et hormonales.
Afrique Méd. 1967 - 6 - 49 p. 233 - 7

101. MAN and his future (ouvrage collectif) 1963
A Ciba Foundation volume
Walstenholme edit. Churchill J. ed London

102. MARSHALL S. LYON R.P. MINCKLER D.
Ureteral dilatation following use of oral contraceptives
JAMA : 14 nov. 1966 - 198 N° 7 p. 282-3

103. MARTINEZ-MANAUTOU J. GINER VELASQUEZ J. CORTES-GALLEGOS V. AZNAR R. QUITTEREZ-NAJAR A. RUDEL H.W.
Daily progesteron for contraception
Brit. Medic. Journal 1967 N° 2 p. 730 - 32

104. MASSERMANN J.H.
Psychanalyse et biodynamique
Une intégration 1954 p. 125
Cf 9

105. MAUVAIS-JARVIS P. DECOURT P.
L'inhibition ovarienne. Thérapeutique par progestatifs de synthèse.
Semaine Hôp. Paris 1964 49 p. 2659 - 2669

106. MEARS E.
Handbook on oral contraception
Churchill Edit. London 1965

107. MEARS E.
Comparaison entre les méthodes contraceptives oestro-progestatives associées et séquentielles
Experta Medica 1966 N° III p. 197

108. MERKLEN F.P. MELKI GR.
Les accidents dermatologiques de la pilule anti-conceptionnelle
Entretiens de Bichat, thérapeutiques 1966 p. 9 et 10

109. MERKLEN F.P. MELKI G.R.
Incidents dermatologiques des contraceptifs oraux.
Presse médic. 1966 74 - 2768

110. MERKLEN F.P. COTTENOT F.
Phlébites et thromboses provoquées par pilules anti-conceptionnelles.
Bulletin Académie Nation. de Médec. 3 oct. 1967

111. MERTENS DE WILMARS Ch.
Psychopathologie de l'anticonception 1955
P. Lethielleux éd.
Centre d'Etudes Laënnec Vol. de 128 p.

112. MICHEL-WOLFROM H.
Psychologie et contraception
Gazette Médicale de France 1965 72 - 3681

113. MOGHISSI KS
Cyclic changes of cervical mucus proteins
Internation. Journal of Fertility 1966 N° II p. 284-286

114. MOREL J.
Les Méthodes de la Contraception
Presse Médicale 5 juin 1965 - 73 N° 28
p. 1631 - 36

115. MORICARD F.
Physiologie de l'ovulation
La Vie Médicale Novembre 1967 N° 48 p. 1323
(Spécialités)

116. MOSSE A. DARNIS F.
La femme enceinte
Equilibre endocrinien et nutritionnel.
Problèmes actuels d'endocrinologie et de Nutrition 1968
p. 351 - 5. Expansion Edit.

117. MOUNIER E.
Notes Scandinaves
Esprit de février 1950

118. MULLER P.
Inconvénients de l'usage prolongé des progestagènes
Saint Luc Evangile et Médecine n° 4 avril 1965 p.185-193

119. MULLER P.
Les progestagènes dérivés de la nortestostérone ; indications et contre-indications chez la femme.
Strasbourg-Médical avril 1965 N° 16 p. 287 - 308

120. MULLER P.
Les progestagènes dérivés de la nortestostérone ; indications et contre-indications chez la femme.
Strasbourg-Méd. mai 1965 N° 16 p. 373 -96

121. MULLER P.
Les drogues contraceptives
Bulletin de la Société de Pharmacie de Strasbourg
Vol. X N°I 1967 p. 17 à 31

122. NAYSMITH J.H.
Oral contraceptives and coronary thrombosis
Brit. Med. J. 1965 - I - N° 5429 p. 250

123. NETTER A. PELISSIER C.
Effets physiologiques des oestrogènes sur la fonction ovarienne.
Presse Médicale 1966 - 74 N° 22 p. 1129-30

124. NETTER A. LAMBERT A. CLAUVEL J.P.
Les Stéroïdes anticonceptionnels
Gazette Médicale France Bilan thérapeutique 1961-1966
N° 24 - 25 XII

125. NETTER A. KAHN-NATHAN
Les contraceptifs hormonaux
Assises de Médecine juillet 1966 24 N° 3 p. 252

126. NEUWIRTH L.
Le Dossier de la Pilule 1967 p. 217
Bibliothèque de la Santé
Coll. Pensée Moderne

127. NEVIN N.C. ELMES P.C. WEAVER J.A.
Cases of intravascular thrombosis occuring in patients receiving oral contraceptives
Brit. Med. J. 1965 - I - 5450 p. 1586 - 1589

128. NUTTIN J.
Théorie de la conduite humaine 1953 p. 158
Tâche, réussite, échec Cf 9

129. OAKLEY C. SOMERVILLE J.
Oral contraceptives and progressive pulmonary vascular disease
The Lancet 27 avril 1968 - I - 7547 p. 890 - 893

130. PALMER R.
La contraception orale
Les Cahiers du Coll. Méd. des Hôp. Paris 30.5.1967 - 8 - 6
p. 445

131. PAYNE R.T.
Oral contraceptives thrombosis and cyclical factors affecting veins
Brit. Med. J. 1966 N° 5478 p. 51

132. PEETERS F.
Inhibition hormonale de l'ovulation
Scalpel 19 décembre 1964 - 117 - 51 p. 1067

133. PENTTI M. KOSKELO EISALO A. TOIVONEN J.
Urinary excretion of porphyrin precursors and coproporphyrin in healthy females on oral contraceptives.
Brit. Med. J. 12.3.1966 - I - p. 652 - 4

134. PEPPER LINDSAY
Cité par Grasset Cf 62
Int. J. Fertil 1960 N° 5 p. 153

135. PHILIPPS TURKSOY
Système fibrinolytique enzymatique dans le cancer de la prostate. Cité par Grasset Cf 62
Cancer 1959 p. 721 - 730

136. PINCUS G., BIALY G., LAYNE D.S., PANIAGUA M., WILLIAMS K I.H.
Radioactivity in the Milk of subjects receiving Radioactive 19 Norsteroids
Nature 212 nov. 1966 p. 924 - 5

137. PINCUS G., GARCIA C.R., ROCK J.
Effectiveness of an oral contraceptive
Science 1959 - 130 - 3367 p. 81 - 83

138. PINCUS G.
The Control of Fertility 1965 p. 260
Academic Press of New-York and London Vol. de 360 pages

138 bis Idem
Edition française présentée par M. Marois.Masson Edit. Paris 1967 p. 210

139. PINCUS G.
Control of contraception by hormonal steroids
Science 1966 - 153 p. 493 - 500

140. PINCUS G. GARCIA C.R.
(Symposium sur la sécurité à long terme des associations oestro-progestatives).
Studies on vaginal, cervical and uterine histology
Metabolism Mars 1965 - 14
p. 344 - 347

141. PLATE W.P.
Ovarian changes after long term oral contraception
Acta Endocr. Copenhague mai 1967 55 p. 71 - 7

142. POLLOCK M.
Family Planning 1966
A Handbook for the Doctor p. 152
Baillière Tindall et Cassel. London. Vol. de 190 pages.

143. Population 1956 11e année N° 2 p. 209 - 234

144. Population 1958 13e année N° 4 p. 700

145. Population 1962 17e année N° 2 p. 333 - 7

146. Population 1965 20e année N° 6 p. 1025 - 1030

147. Population 1966 21 année N° 4 p. 647 - 676

148. PORTER P.S. LYLE J.S.
Vaginitis and the pill
JAMA Mai 1966 N° 196 p. 731 - 732

149. RAPAPORT S.I.
Coagulation Factor Analysis.
Proceedings of a Conference on Thromboembolic Phenomena in Women - Chicago
Brit. Med. Journal 1963 (31.8) p. 551

150. Rapport du FDA : rapport final sur l'Enovid
J. New Drugs 1963 p. 201 - 211
Cité par Grasset Cf 62

151. Rapport technique de l'OMS N° 303 Genève 1965 p. 6
Mode d'action des hormones sexuelles et des substances analogues.

152. Rapport technique de l'OMS N° 326 Année 1966
Aspects cliniques de l'utilisation des gestagènes oraux
Gazette des Hôpitaux 30 sept. 1966 N° 27 p. 1243 - 1261

153. RAVINA J.H.
Aspects cliniques de l'utilisation des gestagènes oraux
Presse Méd. 1966 N° 74 p. 1949

154. REVOL L. et Coll.
Le procès de l'hormonothérapie ovarienne dans le traitement de l'hémophilie
Presse Médicale 1952 - 61 p. 1499 - 1501

155. RICE - WRAY E.
Long term administration of norethindrone in fertility control
JAMA 1962 - 180 p. 350

156. RICE - WRAY E. et Coll.
The acceptability of oral Progestins in Fertility Control
Metabolism Mars 1965 - 2 volumes 14 p. 451

157. ROSENBAUM H.
La responsabilité du médecin devant la contraception orale
Thèse de Médecine 1967 Paris p. 75

158. RUDALLI G., COEZY E. GOURDON A.C.
Anticonceptionnels et hyperostose intracrâniennes.
Revue franç. d'études cliniques et biologiques 13 fév.1968
N° 2 p.195-20

159. SATTERTHWAITE A.P. GAMBLE C.J.
Conception control with norethynodrel : progress report of a four-year field study at Himacao. Puerto-Rico
J. Amer. Med. Wom. Ass. oct. 1962 17 p. 797 - 802

160. SATTERTHWAITE A.P.
A comparative study of low dosage oral contraceptives.
Appl. Ther. 1964 N°6 p. 410 - 418

161. SAUVY A.
Malthus et les deux Marx
Edit. Gonthier 1963 Vol. de 231 pages

162. SAUVY A.
La prévention des naissances 1965 p. 74
P.U.F. Paris
Collection Que sais-je N° 988

162 bis Idem p. 17 et 23

162 ter Idem p. 72

163. SAUVY A.
La population 1966 p. 61
Coll. "Que sais-je" n° 148
Ed. P.U.F. Paris

164. SCHOCKAERT R.
L'Avortement et le néo-malthusianisme 1932 p. 216 Cf 9

165. SCHUMACHER G.F.B.
Protein C reactive and contraception.
Science 1966 153 p. 901

166. SCHWARTZ O.
Psychologie sexuelle 1952 p. 32 Vol. de 271 pages
Bibliothèque de Psychanalyse et de Psychologie clinique
P.U.F. Paris

167. SHEARMAN R.P.
Amenorrhea after treatment with oral contraception
Lancet 1966 - II - 7473 p. 1110 - 1111

168. SIMON P.
Le Contrôle des Naissances 1966 p. 15
Petite bibliothèque Payot Paris

169. SIMON P.
Précis de contraception 1968 p. 10
Volume de 261 pages. Masson éditeur Paris

169 bis Idem p. 109

169 ter Idem p. 243

170. Idem p. 119

171. Idem p. 142 - 143

172. Idem p. 195 - 196

173. COBRERO A.J. PERRICHEL R.L.
Effects of progestogen-oestrogen on blood coagulation
JAMA 1963 N° 185 p. 136

174. SPEERT H.
Cancer of the endometrium in the young women
Surg. Gynec. Obst. 1949 N° 88 p. 332 - 336

175. SPELLACY WN CARLSON KL SCHADE SL
Human growth hormone levels in normal subjects receiving an oral contraceptive
JAMA 6 nov. 1967 202 p. 451 - 4

176. STARUP J.
Pituitary-adrenal function in oral contraception
Acta Endoc. Copenhague 1er sept. 1966 N° 53 p. 1 - 12

177. STARUP J. FRIIS T
Thyroid-function in oral contraception
Acta Endoc. Copenhague 3 nov. 1967 N° 56 p. 525-32

178. STENRAM V. LARSSON-COHN V.
Jaundice during treatment with oral contraceptive agents
JAMA 9.8.1965 - 193 N° 6 p. 422 - 6

179. STEWART WALLACE A.M.
Cerebro-vascular accidents and oral contraception
Brit. Med. J. 1964 - II - 5423 p. 1528

180. STRAUSS J.S. POCCHI P.E.
Effect of cyclic Progestin Estrogen therapy on sebum and Acne in women
JAMA nov. 1964 190 p. 815 - 819

181. SUTTER J.
Population 1955 10e année N°2 p. 277 à 294

182. SUTTER J.
Population 1957 1ère année N° 3 p. 495 - 502

183. SUTTER J. et SIEBERT S. Enquête à Grenoble
Population 1963 18e année N° 4 p. 655 - 682

184. SWYER G.T.M.
Incidences médicales des diverses méthodes de Contraception Orale

University College Hospital London W.C.I.
Extrait de la Régulation de la Conception

185. SWYER G.I.M. LITTLE V.
Absence of hepatic impairment in long term oral contraceptive users.
Brit. med. Journal mai 1961 N° 1 p. 1412

186. THOMSON J.H. POLLER L.
Oral contraceptive hormone and blood coagulation
Brit. Med. J. 1965 - 2 - N° 5456 p. 270 - 273

187. TOAFF R. et JEWCLEWICZ R.
Inhibition of lactogenesis by combined oral progestagens and oestrogens
Lancet aug. 1963 17.2. p. 322 - 4

188. Génétique et contraception
Tribune Médicale 29.3.1968 vol. I N° 8 p. 5

189. TURPIN - BOURLIERE
Hémophilie, maladie héréditaire due au sexe et contrôlée par le sexe
Sem. Hosp. Paris 1944 N° 20 p. 145 - 147

190. TURSKOY et Coll.
Influence de la fonction ovarienne sur le système enzymatique fibrinolytique (cité par Grasset Cf 62)
Amer. J. Obst. Gynec. 1961 p. 1211 - 1215

191. TYLER E.T.
Current status of Los Angeles oral contraception studies
Appli. Ther. 1966 N°6 p. 507 - 511

192. VALLINGS R.
Oral contraceptives and alopecia areata.
Brit. Med. J. 1965 - 2 - 5468 p. 1005

193. VENARD A. et ARIES Ph.
Deux contributions à l'histoire des pratiques contraceptives St François de Sales et Thomas Sanchez
Population 9e année 1954 N° 4 p. 689 - 698

194. VOKAER R.
Stérilisation et contraception
Presse Médicale 1962 N° 70 p. 2143 - 6

195. WALKER
Symposium sur les récentes acquisitions concernant les stéroïdes ovariens et synthétiques et le contrôle de la fonction ovarienne.
Sydney octobre 1964
SHEARMANN Editeur - Université Sydney 1965 p. 170 - 172

196. WALLACH E.E. GARCIA C.R. KISTNER R.W. PINCUS G.
Adrenal function during long-term Enovid administration.
Amer. J. Obstet. Gynec. déc. 1963 - 87 N° I p. 991 - 8

197. WALLOIS
Accidents veineux au cours de traitements par les oestrogènes.
Phlébologie 1956 N° 9 p. 158 - 162

198. WALSH H. HILDEBRANDT et PRYSTOWSKY H.
Candidial vaginitis associated with the use of oral progestational agents.
Amer. J. Obstet. Gynec. 15 nov. 1965 93 p. 904 - 5

199. WEIL - LAGROUA - HALLÉ
La limitation des naissances
Document Midy N° 63 1966 p. 35

200. WEST J. WEST E.D.
Altérations de l'EEG et médications contraceptives.
Lancet 28 mai 1966 p. 1180 - 2 in Presse Médicale du 8.4.67 75 - 17 p. 869

201. WHITELAW J. et Coll.
Irregular menses amenorrhea and fertility following synthetic progestational agents.
JAMA 28.12.66 p. 780 - 2

202. WHITTY C.W.M. HOCKADAY J.M. WHITTY M.M.
The effect of oral contraceptives on migraine
Lancet 19 7442 p. 856

203. WILKINS L. JONES H. HOLMAN C. STEMPFER R.
Masculinisation of the female foetus associated with administration of progestin during gestation.
J. of Clin. End. and Metab. 1958 - 18 - 559

204. WILSON R.A.
The role of oestrogen and progesterone in breast and genital cancer.
JAMA 1962 - 182 - N° 4 p. 327

205. WINNER W.
Fertility following oral contraception
JAMA 1965 - 193 - 2 p. 167 - 8

206. WOODS J.W.
Oral contraceptives and hypertension
Lancet : 1967 - 2 - 7517 p. 653 - 4

207 WRIGHT S.
FDA Report ou Enovid
JAMA 1963 - 185 - 3 p. 776

208. WYNN V. et DOAR J.W.H.
Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism

Lancet octobre 1966 - II - 7466 p. 715 à 719

209. WYNN V. DOAR J.W.H. MILLS G.L.
Some effects of oral contraceptives an serum lipid and lipoprotein levels

Lancet 1966 - II - 7466 p. 270 - 2

210. ZILKHA K.J.
Cerebro-vascular accidents and oral contraception.

Brit. Med. J. 1964 - 2 - 5417 p. 1132 - 33